616.6
R71

IOAN ROMOȘAN MIHAI VOICULESCU
OVIDIU GOLEA

SINDROMUL NEFROTIC

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
„GH. ASACHI"
I A Ș I

596.884

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
BUCUREȘTI, 1992

Cuprins

Introducere 9

GENERALITĂŢI

1 — Date asupra istoricului sindromului nefrotic (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 13
Bibliografie 14

2 — Definiţia şi clasificarea sindromului nefrotic (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 15
Bibliografie 18

3 — Date de histologie glomerulară normală şi patologică (*I. Romoşan, O. Golea*) . . . 20
3.1. Histologie glomerulară normală 20
3.2. Histologie glomerulară patologică 27
Bibliografie 36

4 — Biopsia renală (*I. Romoşan*) 38
Bibliografie 42

5 — Explorarea funcţională în sindromul nefrotic (*O. Golea, I. Romoşan*) 44
Bibliografie 48

6 — Patogeneza leziunilor renale (*M. Voiculescu*). 49
6.1. Mecanismele imune 49
6.2. Mecanisme patogenice renale neimune 89
Bibliografie 93

7 — Proteinuria: patogeneză, metode de determinare şi semnificaţie clinică (*M. Voiculescu*) 99
7.1. Patogeneza proteinuriilor 99
7.2. Evaluarea cantitativă şi calitativă a proteinelor urinare 122
7.3. Metodologia de diagnostic şi urmărire a proteinuriilor 125
Bibliografie 130

SINDROAME NEFROTICE PRIMITIVE

8 — Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime (*I. Romoşan, O. Golea*) 137
8.1. Introducere 137
8.2. Morfopatologie 138
8.3. Etiologie 140
8.4. Patogeneza 140
8.5. Tabloul clinico-biologic, evoluţia şi tratamentul 141
Bibliografie 142

9 — Glomeruloscleroza focală (*I. Romoşan*) 146
9.1. Introducere 146
9.2. Morfopatologie 147
9.3. Patogeneza 149

9.4. Tabloul clinic 149
9.5. Evoluția și prognosticul 150
9.6. Tratamentul 150
Bibliografie 151

10 — Glomerulonefrita membranoasă *(I. Romoșan)* 153
10.1. Introducere 153
10.2. Incidență 153
10.3. Morfopatologie 153
10.4. Patogeneza 156
10.5. Agenți etiologici și asocieri clinice 157
10.6. Tabloul clinico-biologic 161
10.7. Evoluția și prognosticul 161
10.8. Tratamentul 162
Bibliografie 163

11 — Glomerulonefrita proliferativă mezangială *(I. Romoșan, O. Golea)* 168
11.1. Introducere 168
11.2. Morfopatologie 168
11.3. Patogeneza 169
11.4. Tabloul clinico-biologic 169
11.5. Evoluție și prognostic 169
11.6. Tratamentul 170
Bibliografie 170

12 — Glomerulonefrita membrano-proliferativă *(I. Romoșan, O. Golea)* 172
12.1. Introducere 172
12.2. Morfopatologie 172
12.3. Patogeneza 176
12.4. Tabloul clinico-biologic 177
12.5. Evoluția și prognosticul 178
12.6. Tratamentul 178
Bibliografie 178
13 — Nefropatia cu depozite de IgA (boala Berger) *(O. Golea, I. Romoșan)* 181
Bibliografie 182

SINDROAME NEFROTICE SECUNDARE

14 — Nefropatii secundare *I. Romoșan, M. Voiculescu* 185

I. BOLI GENERALE ȘI SISTEMICE 187
14.1. Sindromul nefrotic diabetic *(I. Romoșan)* 187
14.2. Sindromul nefrotic în Lupusul Eritematos Sistemic *(M. Voiculescu)* . . . 195
14.3. Sindromul nefrotic în amiloidoza renală *(I. Romoșan, M. Voiculescu)* . . 215
14.4. Sindromul nefrotic în purpura Schönlein-Henoch *(I. Romoșan, O. Golea)* 221
14.5. Sindromul nefrotic în sindromul hemolitic-uremic și boala Moschowitz *(I. Romoșan, O. Golea)* 223
14.6. Sindromul nefrotic în boala mixtă a țesutului conjunctiv (sindromul Sharp) *(I. Romoșan,* M. Voiculescu, *O. Golea)* 226
14.7. Sindromul nefrotic în Scleroza Sistemică Progresivă (Sclerodermie) *(M. Voiculescu)* 223
14.8. Sindromul nefrotic în sindromul Sjögren *(M. Voiculescu, I. Romoșan)* . . 234
14.9. Sindromul nefrotic în Crioglobulinemii *(M. Voiculescu, I. Romoșan)* . . 234

14.10. Sindromul nefrotic în poliartrita reumatoidă *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 238
14.11. Sindromul nefrotic în sindromul Goodpasture *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 241
14.12. Sindromul nefrotic în poliarterita nodoasă *(I. Romoşan, O. Golea)* . . . 243
14.13. Sindromul nefrotic în Sarcoidoză *(M. Voiculescu)* 245
14.14. Sindromul nefrotic în unele boli cutanate *(I. Romoşan,)* 246
14.15. Sindromul nefrotic în mielomul multiplu *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* . . 248
14.16. Sindromul nefrotic în macroglobulinemia Waldenström *(I. Romoşan, O. Golea)* 260

II. BOLI INFECŢIOASE 253

II a. BACTERIENE 253
14.17. Sindromul nefrotic în glomerulonefrita acută poststreptococică *(I. Romoşan)* 253
14.18. Sindromul nefrotic în endocardita infecţioasă *(I. Romoşan,* în colab. cu *S. I. Drăgulescu)* 264
14.19. Sindromul nefrotic în şuntul ventriculo-atrial *(I. Romoşan, O. Golea)* 265
14.20. Sindromul nefrotic în lepră *(O. Golea, I. Romoşan)* 267
14.21. Sindromul nefrotic în sifilis *(I. Romoşan, O. Golea)* 268
14.22. Sindromul nefrotic în pielonefrita cronică *(I. Romoşan O. Golea,)* . . . 269

II b. VIRALE *(I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea)* 270
14.23. Sindromul nefrotic în hepatita B 270
14.24. Sindromul nefrotic în boala cu virus citomegalic 273
14.25. Sindromul nefrotic în varicelă şi herpesul zoster 274
14.26. Sindromul nefrotic în herpes simplex 274
14.27. Sindromul nefrotic în mononucleoza infecţioasă 274
14.28. Sindromul nefrotic în sindromul de imunodeficienţă cîştigată 275

II c PARAZITARE *(I. Romoşan, O. Golea,* M. Voiculescu) 276
14.29. Sindromul nefrotic în malarie 276
14.30. Sindromul nefrotic în schistosomiază (bilharzioză) 277
14.31. Sindromul nefrotic în tripanosomiaze 278
14.32. Sindromul nefrotic în leishmanioză 278
14.33. Sindromul nefrotic în trichineloză 278
14.34. Sindromul nefrotic în filarioză 280

II d. FUNGICE *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 280
14.35. Sindromul nefrotic în candidoză 280

III. ALTE CAUZE 281
14.36. Sindromul nefrotic din nefropatiile glomerulare toxice *(I. Romoşan, O. Golea)* 181
14.37. Sindromul nefrotic de cauze alergice *(I. Romoşan)* 285
14.38. Sindromul nefrotic în neoplazii *(I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea)* 287
14.39. Sindromul nefrotic în preeclampsie *(I. Romoşan)* 290
14.40. Sindromul nefrotic în nefroangioscleroza malignă *(I. Romoşan)* 298
14.41. Sindromul nefrotic în rejetul cronic al transplantării renale *(O. Golea, I. Romoşan)* 300
14.42. Sindromul nefrotic în nefropatia de reflux *(I. Romoşan)* 306
14.43. Sindromul nefrotic în bolile cardiovasculare *(M. Voiculesen, I. Romoşan)* 307

IV. BOLI EREDO-FAMILIALE *(I. Romoşan)* 309
14.44. Sindromul ALPORT (nefrita ereditară cronică cu surditate) 309
14.45. Boala Anderson-Fabry (angiokeratoma corporis diffusum universale) . . 310
14.46. Osteonicodisplazia ereditară (sindromul „unghie-rotuliă") 311
14.47. Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez) 312
14.48. Sindromul nefrotic din drepanocitoză 313
14.49. Sindromul nefrotic în lipodistrofia parţială 314
Bibliografie 315

15 — Complicaţiile sindromului nefrotic *(M. Voiculescu)* 352
15.1. Hipoalbuminemia 352
15.2. Edemul 354
15.3. Hiperlipoproteinemia 358
15.4. Lipiduria 365
15.5. Accidentele tromboembolice 365
15.6. Rezistenţa faţă de infecţii 370
15.7. Tulburările metabolice 372
15.8. Oligoelementele 373
15.9. Toxicitatea medicamentoasă 374
15.10. Malnutriţia proteică 374
15.11. Insuficienţa renală acută 375
15.12. Insuficienţa tubulară proximală 376
Bibliografie 376

16 — Tratamentul sindromului nefrotic *(M. Voiculescu, I. Romoşan, O. Golea)* 381
16.1. Măsuri igieno-dietetice 381
16.2. Tratamentul edemelor şi al anasarcei 383
16.3. Tratamentul hiperlipoproteinemiilor 387
16.4. Tratamentul complicaţiilor tromboembolice 388
16.5. Alte măsuri terapeutice 389
Bibliografie 390

Contents 393

Introducere

Tulburările structurii și funcției glomerulilor reprezintă una din problemele majore ale nefrologiei clinice. Relațiile dintre datele clinice și anatomo-patologice au fost studiate începînd cu Bright, dar în prezent biopsia renală a permis o explorare mai largă a istoriei naturale și a evoluției proceselor care se dezvoltă în glomerulopatii. Anumite afecțiuni considerate drept entități omogene cum este și sindromul nefrotic au fost subîmpărțite și clasificate din nou. Astăzi, se cunosc foarte multe date privitor la relațiile dintre datele clinice, morfopatologia, istoria naturală și răspunsul la tratament al acestor boli. Paralel a trebuit să se modifice și să se lărgească și terminologia utilizată. În plus, imunopatologia a adus date suplimentare, iar rolul mecanismelor imunologice este în prezent recunoscut în numeroase afecțiuni glomerulare. Cunoașterea recidivelor glomerulopatiilor în transplantarea renală a adus noi concepții asupra mecanismelor patogenetice posibile și, în plus, a dovedit și sărăcia cunoștințelor noastre în privința stabilirii „activității" glomerulopatiilor. Agenții externi (bacterii, virusuri, medicamente etc) sînt incriminați din ce în ce mai mult în geneza multor leziuni glomerulare. Un oarecare progres s-a realizat și în studiul biochimiei și funcției peretelui capilar glomerular.

Nefrologul clinician care studiază glomerulopatiile trebuie să fie în același timp un observator clinic atent, un morfopatolog și fiziopatolog și, în plus, un imunolog.

Monografia abordează un domeniu de importanță majoră pentru studiul bolilor renale, deoarece nefropatiile glomerulare reprezintă grupul cel mai mare de suferințe medicale ale rinichiului, iar sindromul nefrotic o manifestare clinico-biologică frecventă a majorității nefropatiilor glomerulare.

Sindromul nefrotic este într-adevăr frecvent întîlnit în practica medicală, afectînd toate categoriile de vîrstă și poate duce chiar la moartea pacientului sau la instalarea insuficienței renale cronice terminale. Pe de altă parte, în sindromul nefrotic uneori cauza glomerulopatiei poate fi stabilită și se pot aplica măsuri preventive, iar tratamentul poate fi uneori curativ, evitîndu-se evoluția spre insuficiență renală terminală și deces.

In prezent sindromul nefrotic este considerat o expresie clinico-biologică comună a unui grup etiologic, patogenetic și anatomo-patologic extrem de divers de nefropatii glomerulare — survine frecvent în anumite condiții, cum sînt: boli sistemice și colagenoze, boli de metabolism (diabet zaharat), amiloidoză, mielom, neoplazii diverse, limfoame, boli cardiace, hepatice,

infecțioase ș.a. Scopul lucrării este acela de a atrage atenția medicilor asupra afectării renale în aceste condiții și de a face cunoscute particularitățile clinico-biologice și posibilitățile terapeutice specifice acestor nefropatii.

Diversele forme de sindrom nefrotic au fost încadrate anatomoclinic și etiopatogenetic. Acest mod de abordare a permis posibilitatea stabilirii unui diagnostic mai exact în conformitate cu cunoștințele și progresele actuale ale nefrologiei, oferind totodată o orientare prognostică și terapeutică corespunzătoare.

AUTORII

GENERALITĂȚI

1 Date asupra istoricului sindromului nefrotic

I. Romoșan, M. Voiculescu

Puține entități anatomo-clinice au produs atît de numeroase confuzii și discuții legate de nosologie, patogeneză, tabloul anatomopatologic și tratament, cîte a realizat sindromul nefrotic.

Sindromul nefrotic (SN) a fost pentru prima dată clar delimitat de Bright în 1836, care a observat asocierea proteinuriei, hipoproteinuriei și hiperlipidemiei cu edemul de origine renală.

La începutul secolului al XX-lea s-au făcut numeroase clasificări ale cauzelor și substratului morfologic al SN. Unii autori au arătat că leziunile sînt predominant glomerulare (Schmidt, 1906; Widal și colab., 1912), în timp ce alții (Müller, 1905) faptul că sînt predominant tubulare.

Termenul de „nefroză lipoidică" a fost introdus în 1913 de Munk, cel de „sindrom nefrotic" de Leiter în 1931, iar cel de „nefroză cronică" de Fishberg în 1948. Numeroase dintre cazurile descrise nu prezentau hipertensiune, hipertrofie cardiacă sau uremie. Volhard și Fahr considerau SN ca o boală degenerativă a parenchimului renal (nefroză), spre deosebire de afecțiunile inflamatorii (nefrite) și cele vasculare renale (nefroscleroze). Alți autori au încadrat nefroza lipoidică drept SN fără leziuni glomerulare sau cu leziuni glomerulare minime, considerînd-o ca pe o formă ușoară de glomerulonefrită membranoasă (Bell, 1929; Dunn, 1934; Ellis, 1942, Allen, 1951; Jones, 1957). Unii autori însă au acceptat asocierea acesteia cu glomeruli optic normali sau leziuni glomerulare minime (Addis, 1948, 1953).

În 1917, Epstein a descris modificările umorale din SN și a propus o clasificare fiziopatologică, interpretînd însă boala, în mod greșit, ca rezultatul unei tulburări primare în metabolismul protidic, datorită unei hipofuncții tiroidiene. Randerath (1937) și apoi Govers au arătat că defectul esențial în SN constă în creșterea permeabilității membranei bazale a capilarelor glomerulare, avînd drept urmare pierderea prin urină a proteinelor plasmatice și au subliniat, în plus, că leziunile tubulare sînt secundare reabsorbției anormale a proteinelor filtrate.

Utilizînd colorațiile lui McGregor, Bell a observat alterațiile membranei bazale a capilarelor glomerulare și a ajuns la concluzia că nefroza lipoidică are diverse substraturi morfopatologice.

Introducerea colorației cu acid periodic Schiff (PAS) de către McManus în 1948 și a tehnicii cu argint-metenamină de Jones (1957) au dus, în cea mai mare parte, la elucidarea modificărilor glomerulare în SN. Cu puține excepții (Steiner și colab., 1961), majoritatea autorilor au

fost de acord în privința leziunilor histologice glomerulare din SN (Farquhar și colab., 1957; Folli și colab., 1958, Mac Donald și colab., 1959; Vernier și colab., 1959).

Deși lucrările lui Ellis (1942) au adus contribuții importante la clasificarea nefropatiilor glomerulare, mai ales din punct de vedere clinic, lipsa detaliilor anatomopatologice nu a permis stabilirea unor concluzii ferme (Cameron, 1981).

O dată cu introducerea în practica nefrologică a punctiei biopsice renale s-a putut cunoaște mai bine substratul lezional al SN, precum și corelația acestuia cu tabloul clinico-biologic, etiologia, patogeneza și istoria naturală sau evoluția sub diverse scheme terapeutice. Primele serii mari de puncții-biopsii renale în SN au fost efectuate de Iversen și Brun între anii 1950—1952. Dezvoltarea tehnicilor histologice moderne și în special imunofluorescența și microscopia electronică au dus la o mai bună înțelegere a morfologiei și patogenezei glomerulopatiilor. Astfel, în 1955, Rhodin a efectuat primele examene în microscopie electronică a peretelui glomerular normal, urmate de cercetările asupra SN în diverse glomerulopatii și în cursul nefropatiei lupice (Farquhar, Vernier și Palade, 1957—1961).

Deși nu există un consens în clasificarea nefropatiilor glomerulare, criteriile morfologice s-au dovedit cele mai importante din punct de vedere practic, oferind date obiective (Habib, 1970; Churg, 1971; Cameron, 1972; Kincaid-Smith, 1972; Thoenes, 1974; Georgescu, Mănescu, Romoșan, 1983).

Barens, Moll și Janeway, citați de Adams, au observat, pe bună dreptate, că: „puține boli solicită resursele practicianului atît de mult ca sindromul nefrotic. El trebuie să fie o combinație de infecționist, nutriționist, nefrolog și psihiatru".

Bibliografie

ADDIS T.: *Glomerular nephritis: Diagnosis and treatment*, The Macmillan Co., New York, 1948, p. 12.
BELL E. T.: *Lipoid nephrosis*, Amer. J. Path., 1929, 5, 587.
BLACK D. A. K.: *Renal disease*, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1972.
BRIGHT R.: *Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine*, Guy. Hosp. Rep., 1936, 1, 338.
CAMERON S.: *Kidney Disease, The facts*, Oxford University Press, Oxford, 1981, p. 98.
FARQUHAR M. G., PALADE G. E.: *Glomerular permeability*, J. Exp. Med., 1961, 114, 699.
GEORGESCU L., MĂNESCU, N., ROMOȘAN, I.: *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 49.
POLLAK V. E., ROSEN S., PIRANI C. L., MUERCKE R. C., KARK R. M.: *Natural history of lipoid nephrosis and of membranous glomerulonephritis*, Ann. Intern. Med., 1968, 69, 1171.
ZOSIN C., FRIES D.: *Sindromul nefrotic*, Edit. Medicală, București, 1968, p. 11.

2 Definiția și clasificarea sindromului nefrotic

I. Romoșan, M. Voiculescu

Sindromul nefrotic (SN) este caracterizat printr-un tablou clinico-biologic care apare în numeroase nefropatii glomerulare, avînd cauze multiple. Aceste nefropatii au ca element comun creșterea permeabilității capilare glomerulare, care duce la proteinurie și antrenează o hipoproteinurie cu hipoalbuminemie.

Definiția SN este relativ variabilă după diverși autori, considerîndu-se în trecut drept „o consecință metabolică, nutrițională și clinică a unei albuminurii masive, continue".

În prezent, criteriile care definesc sindromul nefrotic sînt :

a) proteinurie peste 3,5 g/zi(la 1,73 m^2 suprafață corporală) ;

b) reducerea protidelor serice totale sub 6 g%, cu scăderea albuminei serice sub 3 g% și creșterea alfa-2-globulinelor peste 12% ;

c) de obicei, hiperlipidemie peste 1000 mg% și hipercolesterolemie peste 300 mg% (dar modificările lipidice sînt variabile și uneori lipsesc) ;

d) edeme mai mult sau mai puțin importante, singurul semn clinic al SN. Lipsa edemelor nu exclude diagnosticul de SN, care este denumit în acest caz SN b i o l o g i c (Georgescu, Mănescu și Romoșan, 1983).

Aplicarea pe scară tot mai largă a punctiei biopsice renale a arătat că SN nu poate fi acceptat drept un diagnostic de boală renală, deoarece traduce o mare varietate de leziuni glomerulare. SN implică, cu certitudine, atingerea în grade variabile a glomerulilor, dar simpla sa prezență nu poate caracteriza un anumit grup de nefropatii glomerulare. Numai asocierea semnelor clinice și biologice, atît renale, cît și extrarenale, precum și examinarea leziunilor histologice (în microscopie optică, electronică și în imunofluorescență) poate permite caracterizarea precisă a nefropatiei glomerulare asociate cu SN.

În practică este rareori posibilă intuirea substratului histopatologic numai pe baza unor particularități clinico-biologice ale SN. Totuși, de exemplu, în cazul unui SN apărut la copil, există, cu cea mai mare probabilitate, leziuni glomerulare minime.

În evoluția diverselor nefropatii glomerulare, SN poate reprezenta : singura manifestare clinico-biologică, numai o parte din manifestările bolii sau o manifestare limitată la o anumită perioadă de timp („episod nefrotic").

Totuși, clinicianul trebuie să reziste tentației de a atribui semnificație unei valori arbitrare a proteinuriei de 3,5 g/zi/ 1,73 m^2, încadrînd-o „nefrotică" sau „non-nefrotică". Pe de altă parte, este însă adevărat că o

proteinurie intensă presupune o glomerulopatie şi mai puţin o nefropatie tubulo-interstiţială sau vasculară (Glassock şi colab., 1981).

Marea varietate a factorilor etiologici, a condiţiilor asociate, a tabloului histopatologic şi a patogenezei SN face dificilă clasificarea sindromului nefrotic (tabelul nr. 2.1.).

Într-adevăr, exceptînd afecţiunile în care se produce o distrugere rapidă a populaţiei de nefroni, în mod virtual, orice leziune glomerulară poate fi asociată, cel puţin temporar cu SN (fig. 2.1, 2.2 şi 2.3).

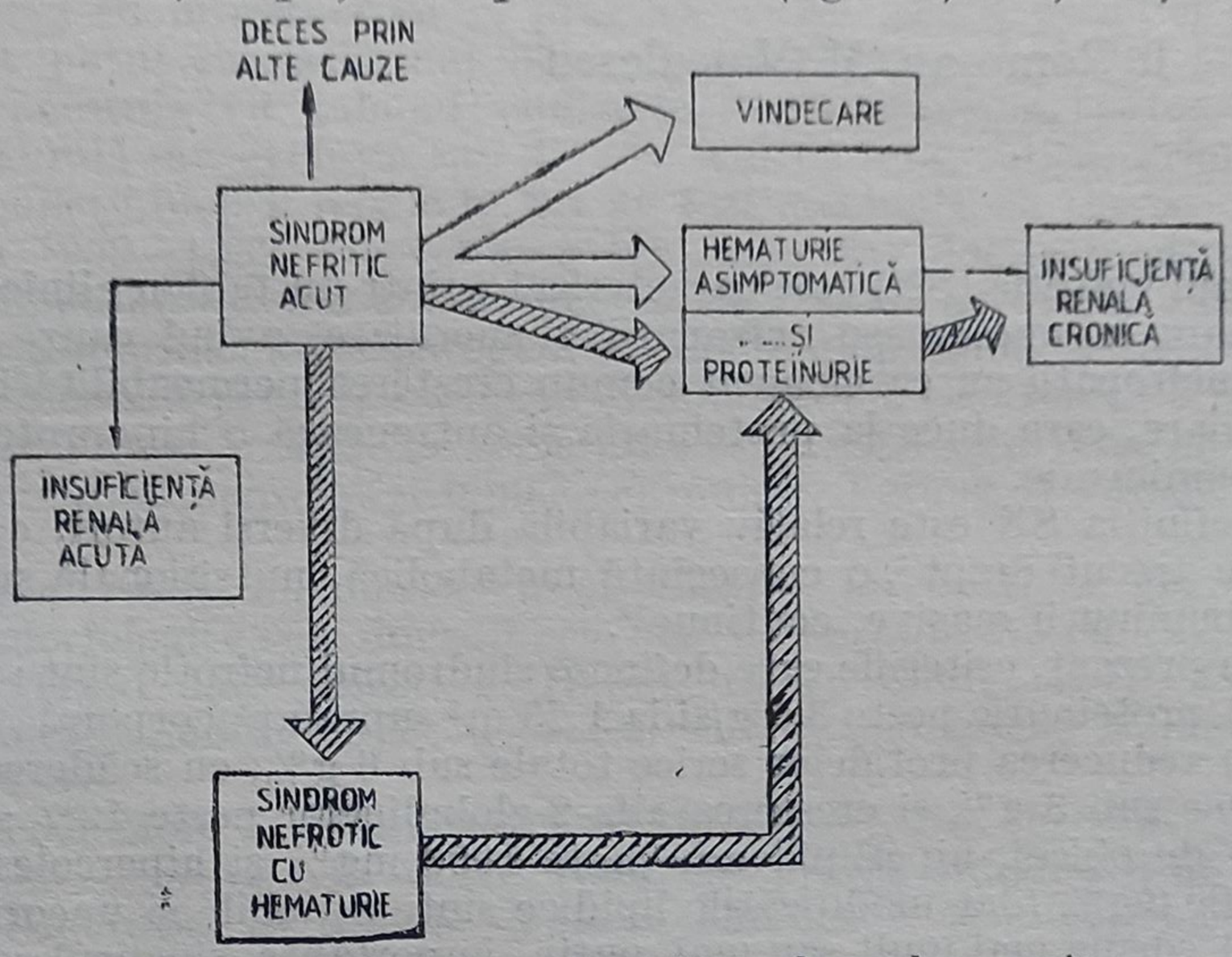


Fig. 2.1. — Evoluţia nefropatiilor glomerulare acute.

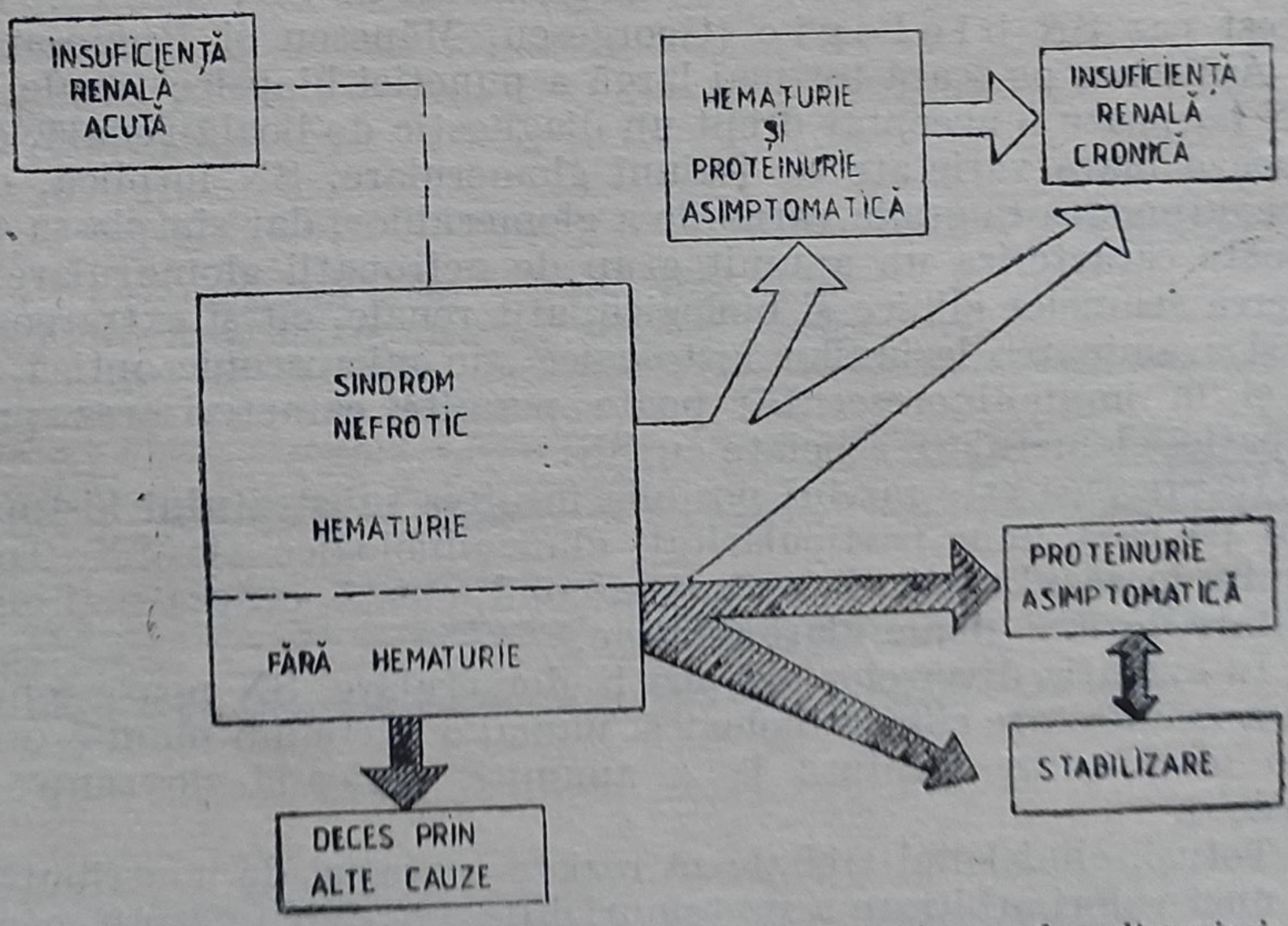


Fig. 2.2. — Evoluţia nefropatiilor glomerulare cronice cu dezvoltare insidioasă a sindromului nefrotic.

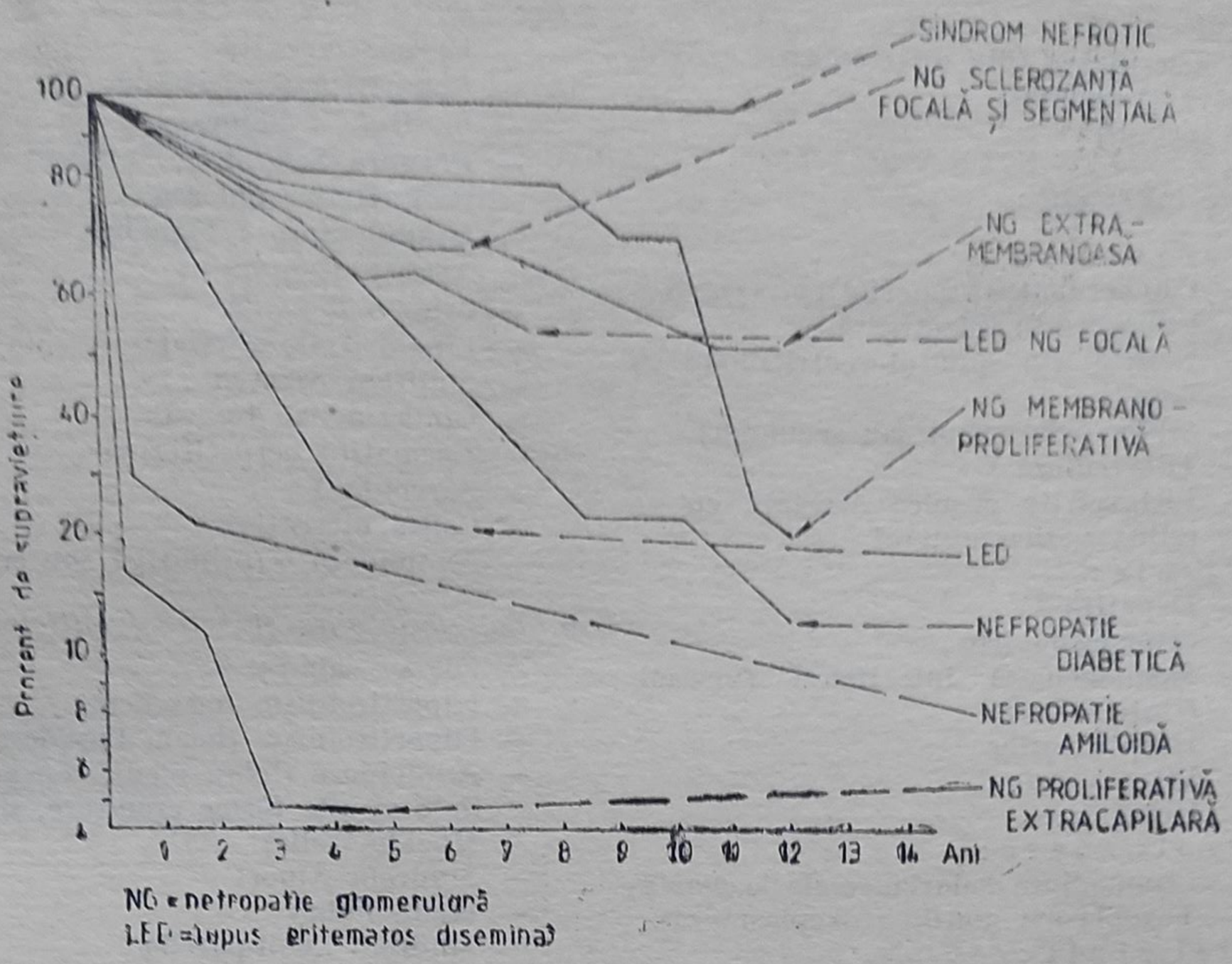


Fig. 2.3. — Evoluția unor forme particulare de glomerulopatii.

Tabelul nr. 2.1

Clasificarea afecțiunilor asociate cu dezvoltarea unui sindrom nefrotic (după Glassock, 1979; Early și Forland, 1979; Habib și colab., 1979)

A. *Sindromul nefrotic primitiv* datorat unor nefropatii glomerulare primitive:
- Leziuni glomerulare minime
- Glomerulonefrită proliferativă mezangială
- Scleroză glomerulară focală
- Glomerulonefrită membranoasă
- Glomerulonefrită membrano-proliferativă:
  - tip I
  - tip II
  - tip III

B. *Sindromul nefrotic secundar* unor boli cu etiologie cunoscută sau în care glomerulopatia survine drept o complicație a altor afecțiuni (* cauze frecvente ale SN).

1. *Cauze medicamentoase*:
- Mercur * (organic, anorganic, elemental)
- Aur * (organic)
- Penicilină *
- Heroină *
- Probenecid
- Parametadion
- Trimetadion
- Metilfenilhidantoină
- Tolbutamid *
- Fenindion *
- Perclorat *
- Bismut *
- Tricloretilen *
- Argint *
- Insecticide*
- Captopril

2. *Cauze alergice, veninuri, imunizări*:
- Înțepătură de albină *
- Veninul de șarpe
- Polenuri
- Antitoxine (boala serului)

596.884

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ „GH. ASACHI" IAȘI

(continuare la tabel 2.1)

— Unele toxine (din difterie, tuse convulsivă şi tetanos)
— Vaccinuri

3. *Cauze infecţioase* :

a) Bacteriene :
— Glomerulonefrită poststreptococică *
— Endocardită infecţioasă
— Nefrita din shuntul ventriculo-atrial
— Lepră
— Sifilis (congenital sau secundar)
— Tuberculoză *
— Pielonefrita cronică asociată cu reflux vezico-ureteral

b) Virale :
— Hepatita B
— Citomegalovirus
— Mononucleoză infecţioasă (virusul Ebstein-Barr)
— Herpes zoster
— Virus vaccinal
— Retrovirus

c) Protozoare :
— Plasmodium malariae (malaria cuartă)
— Toxoplasma gondii (toxoplasmoză)

d) Helminţi :
— Schistosomiaza
— Tripanosomiaza
— Filarioza

4. *Cauze neoplazice* :

a) Carcinoame sau sarcoame :
— Pulmonar *
— De colon *
— Gastric *
— De sîn *
— Renal
— Tiroidian
— Ovarian
— Melanom
— Feocromocitom
— Orofaringian
— Tumoră Wilms

b) Leucemii şi limfoame :
— Boală Hodgkin *
— Leucemie limfatică cronică
— Mielom multiplu

5. *Boli de sistem* :

— Lupus eritematos sistemic *
— Boală mixtă a ţesutului conjunctiv
— Dermatomiozită
— Poliartrită reumatoidă
— Sindrom Goodpasture
— Purpură Schönlein-Hennoch *
— Periarterită nodoasă
— Granulomatoză Wegener
— Artrită Takayashu
— Crioglobulinemie
— Lipodistrofie parţială
— Sindrom Sjögren
— Epidermoliză toxică
— Dermatită herpetiformă
— Sarcoidoză
— Colită ulcerativă
— Amiloidoză * (primitivă sau secundară)

6. *Boli metabolice şi heredofamiliale* :
— Diabet zaharat *
— Hipertiroidism (mixedem)
— Hipertiroidism (boala Basedow-Graves)
— Amiloidoză (febra mediteraneană familială şi alte forme ereditare, sindromul Muckle-Wells)
— Sindrom Alport
— Boală Fabry
— Sindrom „nail-patella"
— Boală drepanocitară
— Deficienţă de alfa-l-antitripsină
— Distrofie toracică asfixiantă (sindromul Juene)
— Sindrom Weber-Christian
— Sindrom nefrotic congenital (tipul finlandez)
— Sindrom nefrotic familial

7. *Alte cauze* :
— Asociate sarcinii *. (preeclampsie)
— Rejet cronic al transplantului renal
— Nefroangioscleroza malignă
— Hipertensiune arterială renală unilaterală
— Limfangiectazia intestinală
— Jejuno-ileită cronică *
— Sferocitoză *
— Boli cardiace congenitale *
— Insuficienţă cardiacă congestivă severă *
— Pericardită constrictivă *
— Insuficienţă tricuspidă *
— Obezitate monstruoasă *
— Nefropatie de reflux vezico-ureteral
— Necroză papilară

Bibliografie

EARLY L. E., FORLAND M. : *Nephrotic syndrome*, în *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, Early L. E., Gottschalk C. (eds.), Little, Brown and Co., Boston, 1979, p. 765.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I.: *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 166.

GLASSOCK R. J.: *The nephrotic syndrome*, Hosp. Pract., 1979, **14**, 105.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., BENNETT C. M., MARTINEZ-MALDONADO M.: *Primary glomerular diseases*, in *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, ch. 26, p. 1351.

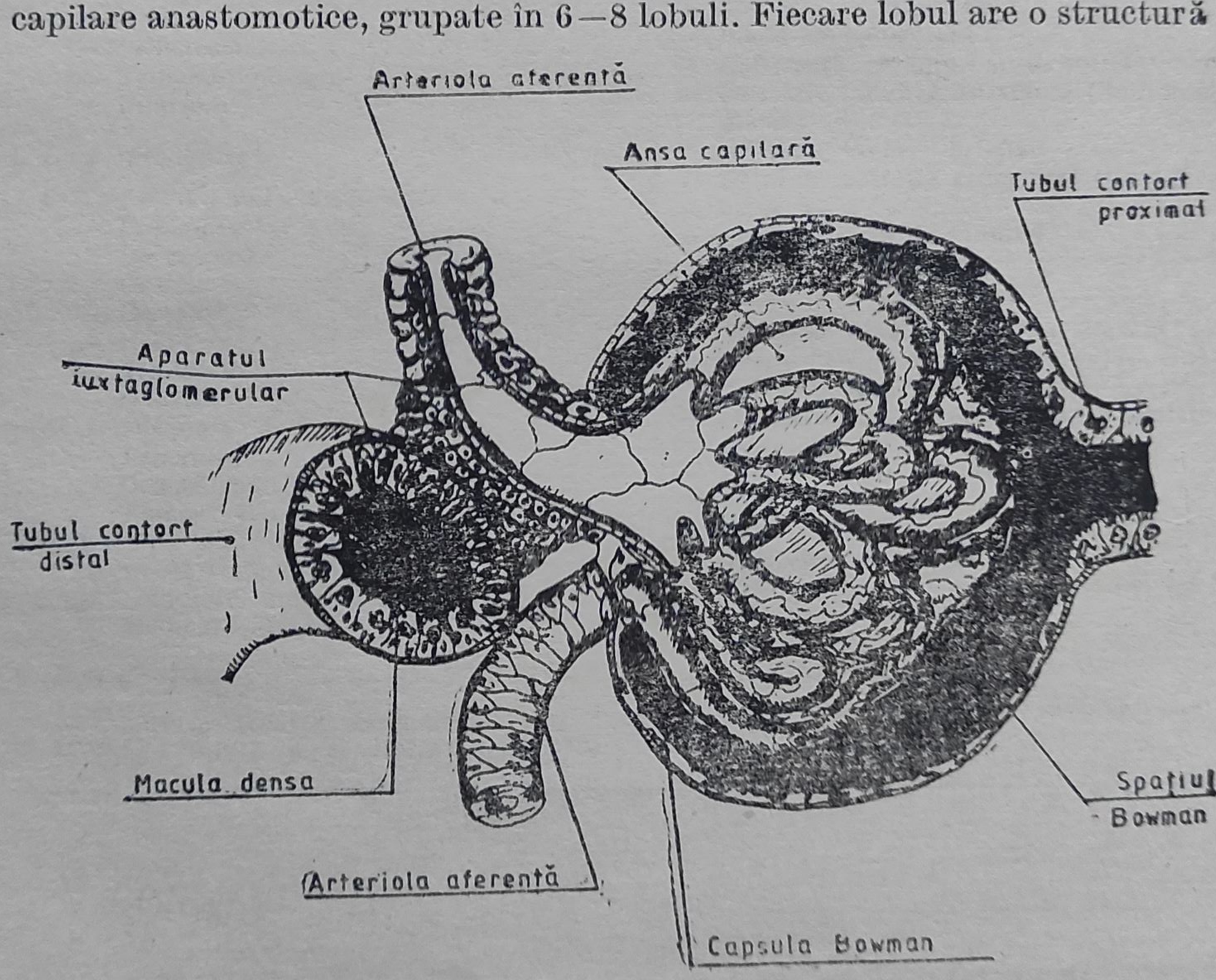
HABIB R., LEVY M., GUBLER M.: *A classification of histologic lesions in idiopathic nephrotic syndrome*, Pediatrician, 1979, **8**, 325.

3 Date de histologie glomerulară normală și patologică

I. Romoşan, O. Golea

3.1. *Histologie glomerulară normală*

Glomerulul este alcătuit dintr-un ghem de capilare specializate și din capsula Bowman, avînd două foiţe, parietală și viscerală. Glomerulul prezintă un pol vascular, prin care pătrunde arteriola aferentă și iese arteriola eferentă, și un pol urinar, care se continuă cu tubul contort proximal. Arteriola aferentă se divide în 2—5 ramuri, care formează o reţea de anse capilare anastomotice, grupate în 6—8 lobuli. Fiecare lobul are o structură



A

Fig. 3.1. A — Reprezentarea schematică a glomerulului normal.

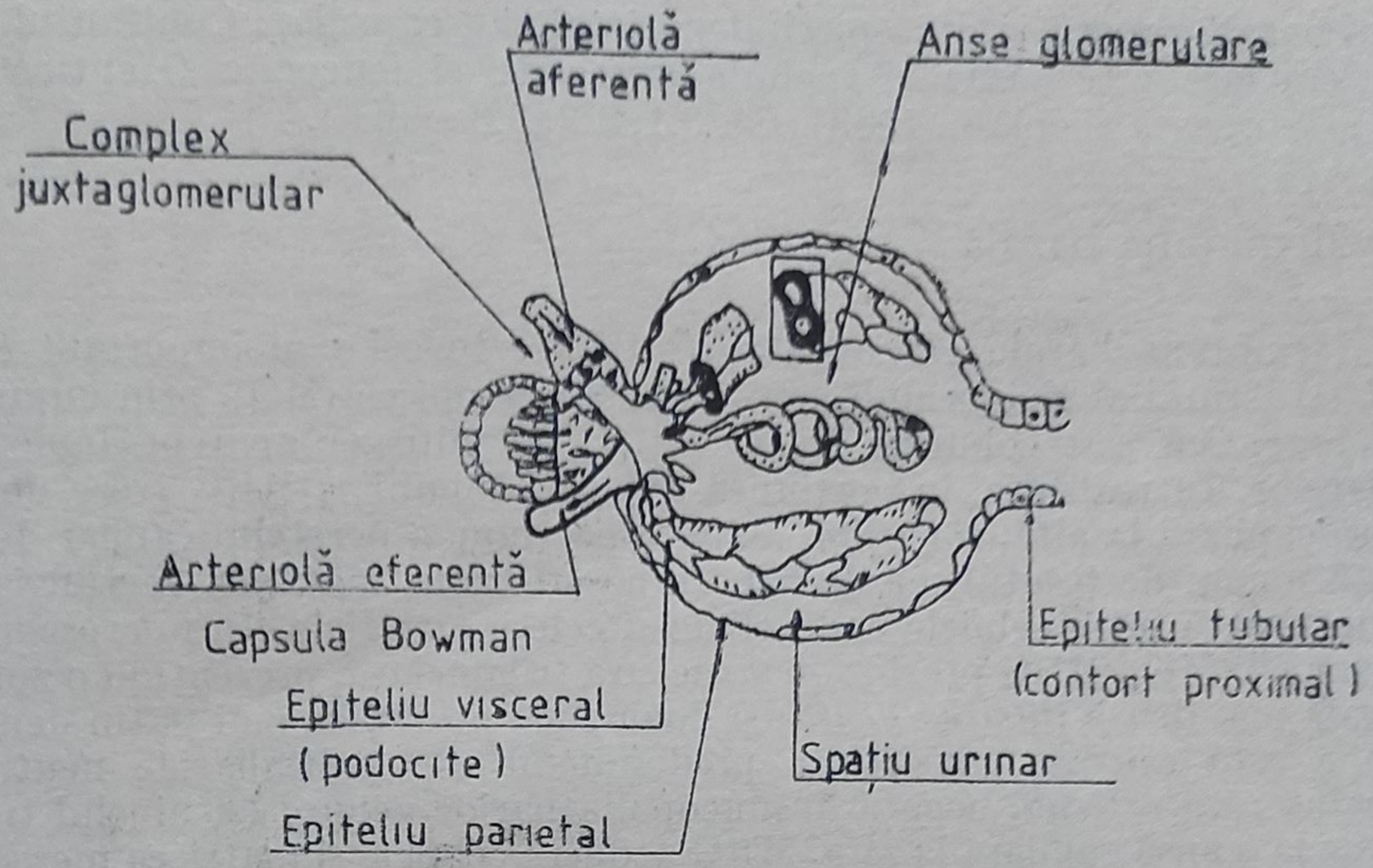


Fig. 3.1. B, C — Reprezentarea schematică a glomerulului normal.

de suport intercapilar a anselor capilare, denumită mezangiu. Ansele capilare sînt acoperite extern de epiteliul visceral (podocite), iar intern de celulele endoteliale fenestrate. Peretele capilar este astfel, constituit din : endoteliul fenestrat, membrana bazală și podocite. Ghemul capilar glomerular este învelit de capsula Bowman, care este formată dintr-o mem-

brană bazală groasă și din epiteliul parietal sau capsular. Conținutul anselor capilare este sărac și include eritrocite și leucocite (Heptinstall, 1966 ; Georgescu și colab., 1983) (fig. 3.1, 3.2, 3.3 și 3.4.).

Membrana bazală

Membrana bazală glomerulară (MBG) este cel mai important element structural al glomerulului. În microscopie optică (MO), prin impregnare argentică sau colorație PAS, MBG delimitează aparent lumenul capilarelor. În realitate, în porțiunea axială a lobulilor, MBG trece de la o ansă capilară la alta, rămînînd astfel o porțiune a peretelui capilar delimitată numai de țesutul mezangial. În aceste zone, matricea mezangială este interpusă între celulele endoteliale și cele mezangiale. În microscopie electronică (ME), MBG prezintă o structură trilamelară, prezentînd o zonă centrală mai densă (*lamina densa*) și două zone periferice mai puțin dense (*lamina rara interna*, constituită predominant din polizaharide neutre, și *lamina rara externa*, bogată în mucopolizaharide acide). La nivelul trecerii de la o ansă capilară la alta, MBG acoperă celulele și matricea mezangială. În aceste zone, MBG este neregulată și *lamina rara interna* se pierde treptat în matricea mezangială, în timp ce *lamina densa* și *lamina rara externa* rămîn nemodificate. În MO și pe colorațiile uzuale, MBG oferă uneori false imagini de îngroșare, prin colorarea citoplasmei celulelor endoteliale și epiteliale. Grosimea membranei bazale variază, de altfel, și după procedeele de prelucrare și colorare histologică. La om, MBG are o grosime de aproximativ 2.700—3.500 Å. MBG are o compoziție chimică, complexă, fiind constituită din material proteic, colagen și necolagen hidroxilizine, carbohidrați și lipide.

Din punct de vedere fizico-chimic, MBG reprezintă un gel hiperhidratat, care împiedică trecerea celulelor sanguine. Modificările structurii chimice a MBG în diverse nefropatii glomerulare acute sau cronice interesează mai ales proteinele colagene și lipidele. Un rol important în procesul de formare și reînnoire a membranei bazale îl dețin celulele mezangiale, endoteliale și podocitele (Driz și Sakai, 1988).

Principalele funcții ale MBG sînt cele de filtrare și de barieră selectivă. Prin materiale-trasor macromoleculare s-a demonstrat trecerea cu ușurință a acestora prin MBG. Permeabilitatea scade o dată cu creșterea greutății moleculare a substanțelor. Procesele de filtrare de la nivelul MBG sînt legate de variațiile în volum ale „porilor" din grosimea *laminei densa* și structura rețelei fibrilare a gelului. În trecerea proteinelor prin peretele capilar, un rol important revine mărimii, formei și sarcinii lor electrice. Proteinele plasmatice, avînd sarcini electrice negative, sînt respinse de stratul de glicocalix care învelește podocitele și endoteliale și care este, de asemenea, încărcat negativ.

Podocitele

Podocitele sau epiteliul visceral al MBG formează stratul extern de înveliș al membranei bazale capilare. Epiteliul visceral este alcătuit dintr-un singur rînd de podocitele, care se găsesc la o anumită distanță de

lamina rara externa, constituind spațiul subpodocitar. Celulele podocitare prezintă numeroase expansiuni citoplasmatice, unele mai groase (criste sau prelungiri primare), iar altele mai subțiri și bogat ramificate (prelungiri secundare), denumite și pedicele sau procese podocitare, care vin în contact cu suprafața externă a membranei bazale. Podocitele sînt în contact cu *lamina rara externa*, fiind conectate de-a lungul acesteia printr-o lamă citoplasmatică subțire (*filtration slit membrane*) și avînd o zonă centrală densă (*central dense spot*). Spațiile dintre două procese podocitare măsoară aproximativ 550 Å (filtrating slit pores). Nucleii celulelor podocitare sînt mai mari decît ai celulelor endoteliale și au o structură cromatiniană săracă. Citoplasma este fin granulară, cu reticul endoplasmatic, aparat Golgi bine dezvoltat, puține mitocondrii, lizozomi, microtubuli și vacuole de pinocitoză. În citoplasmă apar buchete de fibrile difuz distribuite (substanța osmiofilă), mai accentuate în procesele podocitare. Substanța fibrilară osmiofilă din vecinătatea membranei bazale apare mult crescută în orice procese proliferative. Podocitele dețin un rol important în sinteza și catabolismul MBG, fiind de asemenea implicate în reabsorbția materialului macromolecular. Se consideră că podocitele acționează ca o barieră la trecerea moleculelor cu o greutate moleculară de peste 100 000, fiind permeabile la moleculele cu o greutate moleculară de 40 000. Compușii moleculari mai mici ar trece prin procesele podocitare. Spațiul dintre procesele podocitare restrînge în parte trecerea moleculelor mai mici și a complexelor imune.

Endoteliul

Celulele endoteliale alcătuiesc stratul intern al anselor capilare, constituind prima structură situată între plasma sanguină și spațiul urinar. Celulele endoteliale au o citoplasmă periferică subțire, prevăzută cu numeroși pori (*lamina fenestrata*) și un nucleu central care proemină spre lumenul capilar. Citoplasma conține un număr redus de organite (reticul endoplasmatic, mitocondrii și citozomi, conținînd deseori un material electronodens). Nucleii sînt mai mici și mai compacți decît cei ai podocitelor. Diverși stimuli pot determina creșterea numărului de vezicule și a suprafeței rugoase a reticulului endoplasmatic. Porii sînt acoperiți de o lamă subțire diafragmatică, formată prin condensarea stratului extern al plasmalemei. Citoplasma fenestrată dinspre mezangiu vine în contact direct cu matricea spațiului mezangial. Celulele endoteliale formează o barieră față de particulele mai mari și celulele sanguine. Moleculele mari pot veni în contact cu membrana bazală, trecînd de celulele endoteliale. Semnificația rolului protector al endoteliului rezultă și din a împiedica contactul dintre trombocite și MBG și de a preveni microtrombozele. Celulele endoteliale au un rol important și în fibrinoliză. Reducerea proceselor de fibrinoliză în urma diverselor alterări ale endoteliului duce la formarea depozitelor locale de fibrină.

Mezangiul

Mezangiul (țesutul intercapilar, regiunea axială, stroma glomerulară) constituie o tijă care începe în regiunea hilului glomerular și se extinde, ramificîndu-se apoi în regiunea axială a lobulilor.

Numeroase date dovedesc importanţa mezangiului în patologia glomerulară, rol explicat prin topografia, structura și funcţia mezangială.

Mezangiul a fost descris încă din 1865 de Axel Roy, ca un țesut conjunctiv constituit din celule în formă de stea. Denumirea de mezangiu a fost dată de Zimmermann în 1929. Abia în ultimele decenii s-a constatat că mezangiul nu este un simplu ţesut de susţinere, precizîndu-se, pe animale de laborator și la om, morfopatologia și fiziologia mezangiului.

Mezangiul este situat între ansele capilare, fiind separat de lumenul acestora prin celulele endoteliale, iar de celulele epiteliale prin MBG. La nivelul hilului glomerular, mezangiul vine în contact strîns cu aparatul juxta-glomerular. Există și posibilitatea unei comunicări libere între spaţiul mezangial și lumenul capilar, deoarece MBG nu înconjoară complet capilarul, ci se răsfrînge pe partea externă a mezangiului.

În constituţia mezangiului glomerular intră celulele mezangiale, substanţa fundamentală sau matricea mezangială și fibre argirofile.

Celulele mezangiale, care au formă de stea, reprezintă o parte importantă (25%) din numărul total al celulelor glomerulare (Iikada și colab., 1970; Seelig și Seelig, 1974). Celulele mezangiale au un nucleu care apare deseori dantelat și lobulat și care se diferenţiază în microscopie electronică de nucleul celulelor endoteliale, mai ovoid și regulat. Limita celulelor mezangiale este greu de definit și foarte neregulată. Citoplasma celulelor prezintă numeroase expansiuni, care se termină prin prelungiri de tipul pseudopodelor. Acestea pot pătrunde printre porii largi al *laminei fenestrata* a celulelor endoteliale pînă la lumenul capilar, intrînd astfel în contact direct cu sîngele circulant. Alte expansiuni citoplasmice mai lungi pătrund uneori pînă în spaţiul subendotelial, de-a lungul membranei bazale capilare.

Pe lîngă relativ puține organite (reticul endoplasmic, mitrocondrii, vezicule, corpi denși ș.a.), citoplasma celulei mezangiale conține fascicule de fibrile fine și structuri tubulare, care formează o rețea fină de canalicule. Densitatea sau grosimea citoplasmei și conţinutul său în organite reflectă starea de repaus sau activitate funcțională a celulelor mezangiale (Farquhar și Palade, 1962; Jones și colab., 1962; Brun și Olsen, 1981).

Matricea mezangială este situată între celulele mezangiale și are un aspect amorf și fibrilar, de densitate inegală, fiind constituită dintr-o substanţă fundamentală omogenă în care apar fibre fine. Unele travee mai dense și omogene se aseamănă cu MBG și sînt chiar în relaţie cu aceasta la periferia ariei mezangiale, în timp ce alte travee au un aspect spongios și sînt formate din fibrile grupate în fascicule laxe. Structura chimică a matricei mezangiale este apropiată, dar nu identică, cu aceea a MBG. Este vorba probabil de colagen sub formă de tropocolagen, înconjurat de material mucoid. Textura matricei este mult mai grosolană și mai neregulată decît aceea a MBG, iar din punct de vedere imunologic există diferenţe antigenice între ele. În rinichiul normal există doar cantităţi reduse de matrice.

Funcția mezangiului este relativ bine cunoscută astăzi. Celulele mezangiale sînt de origine mezenchimală. În condiții normale, ele dau naștere celulelor endoteliale (Heptinstall, 1976) și sintetizează matricea mezangială care le înconjoară. Această secreție este stimulată, între altele, de depunerea de materiale diverse, de exemplu metale grele sau material fibrinoid în canalele mezangiale.

Celulele endoteliale pot contribui de asemenea la formarea matricei, deoarece, ca și în alte părți ale organismului, endoteliile pot secreta membrană bazală.

Celulele mezangiale au o capacitate remarcabilă de fagocitoză, dovedită de numeroși cercetători (Policard și colab., 1955; Bebedeti și Marinozzi, 1958; Bohle și Herfarth, 1958; Suzuki, 1959; Latta și colab., 1960; Robertson și Moore; Farquhar și Palade, 1961, 1962). S-a demonstrat că una din funcțiile mezangiului este fagocitarea reziduurilor filtrației glomerulare și curățirea MBG („gunoierul" membranei bazale) (Heptinstall, 1976). Acest proces fiziologic s-a dovedit a avea o mare importanță, în special în producerea leziunilor imunologice glomerulare. Toate datele privitoare la fiziologia mezangiului arată că celulele mezangiale pot fi încadrate în sistemul reticulo-endotelial.

Există un flux plasmatic continuu transmezangial. Substanțele plasmatice cu molecule mari, care nu pot traversa MBG și care ajung în spațiul subendotelial, sînt astfel îndepărtate de pe suprafața de filtrare a MBG și sînt conduse spre celulele mezangiale fagocitare. Textura fibrilară mai grosolană a matricei mezangiale permite o trecere liberă prin mezangiu a moleculelor mari. La această funcție de epurare contribuie și expansiunile pseudopodice ale citoplasmei mezangiale, împinse pînă în porțiunile subendoteliale ale capilarului. În spațiul mezangial sînt transportate și substanțe cu greutate moleculară mai mică, ce pot traversa MBG și care, o dată ajunse în mezangiu, sînt fagocitate sau sînt dirijate mai departe în direcția hilului glomerular.

Unele studii (Suzuki, 1959; Barajas, 1970) sugerează existența unei strînse interrelații între mezangiu și aparatul juxtaglomerular. Mezangiul este foarte proeminent la nivelul hilului juxtaglomerular, iar celulele mezangiale au o oarecare asemănare cu celulele juxtaglomerulare. Este posibil ca aceste structuri să acționeze ca o unitate funcțională, în special în drenajul deșeurilor de metabolism ale celulelor mezangiale spre tija glomerulară și evacuate apoi înspre sistemul limfatic (Vernier și Birch-Anderson, 1963.)

S-a stabilit de asemenea o relație între permeabilitatea glomerulară și funcția mezangială (Farquhar și Palade, 1962; Germuth și colab., 1972; Maurer și colab., 1972).

La procesul de eliminare al complexelor imune circulante, contribuția mezangiului glomerular pare să fie limitată (Dixon și colab., 1961). În cazul unei încărcări constante cu complexe pe o anumită perioadă de timp, apariția alterațiilor glomerulare se constată destul de rapid, fără să intervină exacerbări ale agresiunii imunologice, probabil prin deficitul capacității de eliminare a complexelor de către mezangiu. Procesul mezangial de fagocitare și eliminare a complexelor imune poate iniția un răspuns inflamator, prin capacitatea complexelor de a fixa și activa complementul. Astfel, se constată o fază exudativă, cu infiltrație leucocitară și tumefacție

endotelială, asociate cu o depunere marcată de fibrină la nivelul mezangiului. După regresiunea rapidă a stadiului exudativ se constată o proliferare progresivă a celulelor mezangiale, cu o distribuție focală și segmentară, care, în evoluție, poate duce la o scleroză focală a anselor capilare (Brun și Olsen, 1981).

Un răspuns celular mezangial se observă practic în toate leziunile experimentale (Vernier și Birch-Anderson, 1963). Inițial se observă proliferarea celulelor, cu formare de expansiuni celulare spre lumenul capilar și spațiul subendotelial. Ulterior se produc modificări ale matricii mezangiale, cu acumulare de material omogen și de material granular, multiplicarea numărului de elemente filtrante de diferite tipuri, inclusiv fibre de colagen, apoi fibroza progresivă a tijei glomerulare și, eventual, scleroză glomerulară totală. În imunofluorescență s-a demonstrat că anumite depozite mezangiale conțin imunoglobuline (IgG, IgA, și, mai rar, IgM), fracțiuni de complement și agregate de fibrină — fibrinogen (Seelig și Seelig, 1974).

Capsula Bowman

Capsula Bowman este constituită din două foițe, una externă (epiteliul parietal) și alta internă (epiteliul visceral sau podocitar). Între cele două foițe există un spațiu, denumit spațiul de filtrare sau cavitatea corpusculului glomerular. Foița externă este formată dintr-un singur strat de celule epiteliale, cubice sau endoteliforme. Celulele sînt bogate în organite. Epiteliul tubului proximal se poate extinde în capsulă, mai ales la copii și tineri. Membrana bazală a capsulei Bowman are o grosime inegală, care crește odată cu vîrsta.

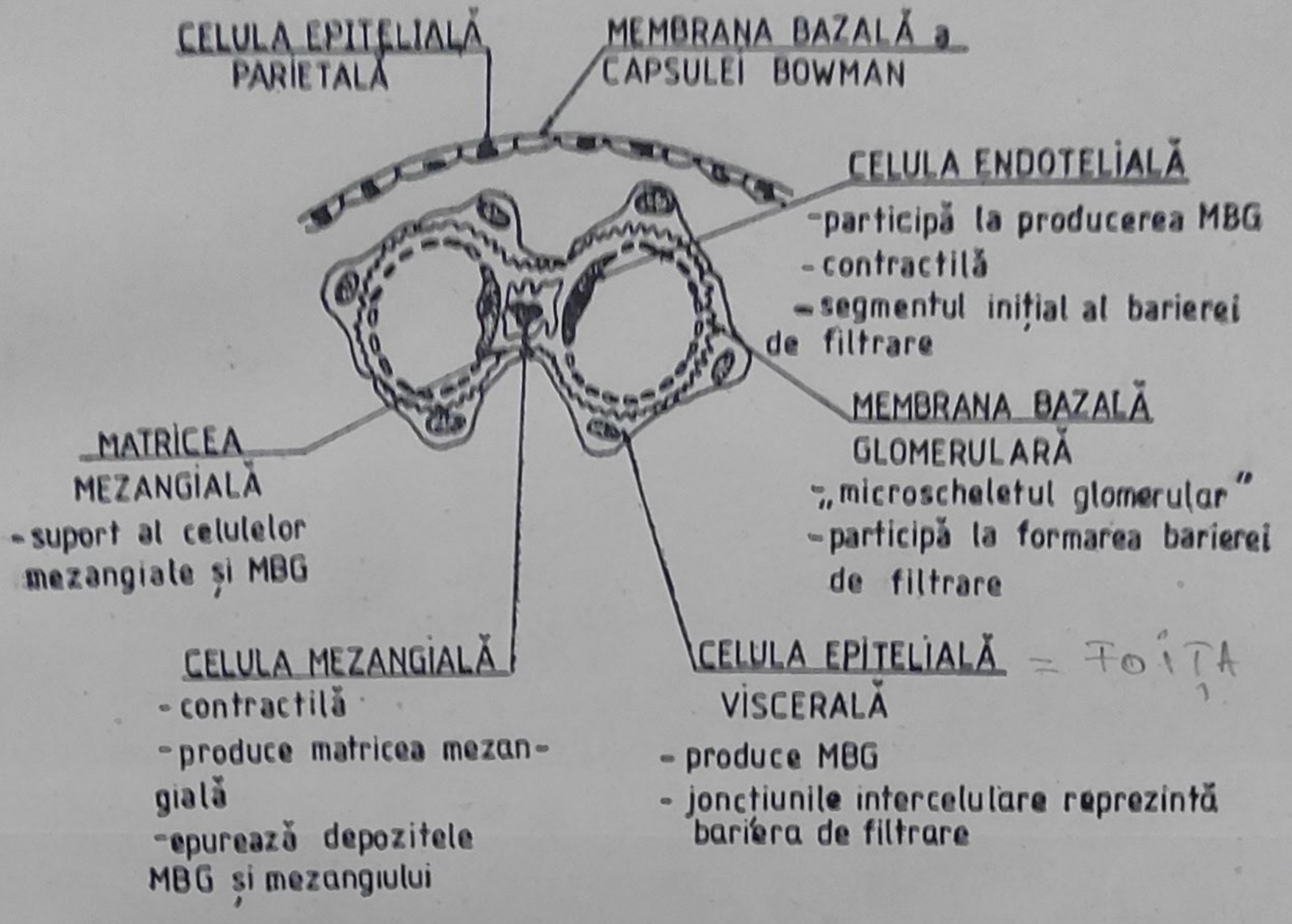
Aparatul juxtaglomerular

Aparatul juxtaglomerular (AJG) este o structură situată la contactul dintre vasele hilului glomerular și tubul contort proximal, avînd un rol important în reglarea hemodinamică glomerulară. Elementele histologice ale AJG sînt arteriolele (aferentă și eferentă), macula densa și *lacis*-ul (grupul de celule Goormaghtigh).

Arteriola aferentă prezintă, în segmentul terminal, celule musculare netede modificate (celule epitelioide), care adăpostesc în citoplasmă granule cu structură omogenă și densitate moderată, considerate ca un produs de secreție cu un conținut de renină. Citoplasma este bogată în organite, iar celulele au o activitate secretorie bogată prin complexul Golgi și reticulul endoplasmatic rugos. Celulele au un nucleu mai mare decît al miocitelor din tunica medie a arteriolei. Arteriola eferentă are, de obicei, un lumen mai larg și un perete mai subțire decît al arteriolei aferente. Uneori se pot găsi în arteriola eferentă celule epitelioide granulare (Barajas, 1970).

Celulele *lacis*-ului reprezintă un grup de celule care se găsesc între arteriolele hilului glomerular și *macula densa*. Sînt celule mici, cu expansiuni citoplasmatice care conțin unele organite și rare granule de secreție. Celulele fac legătura cu mezangiul glomerular.

FOIȚA PARIETALĂ



= FOIȚA VISCERALĂ

Fig. 3.2. — Elementele glomerulului normal și funcțiile acestora.

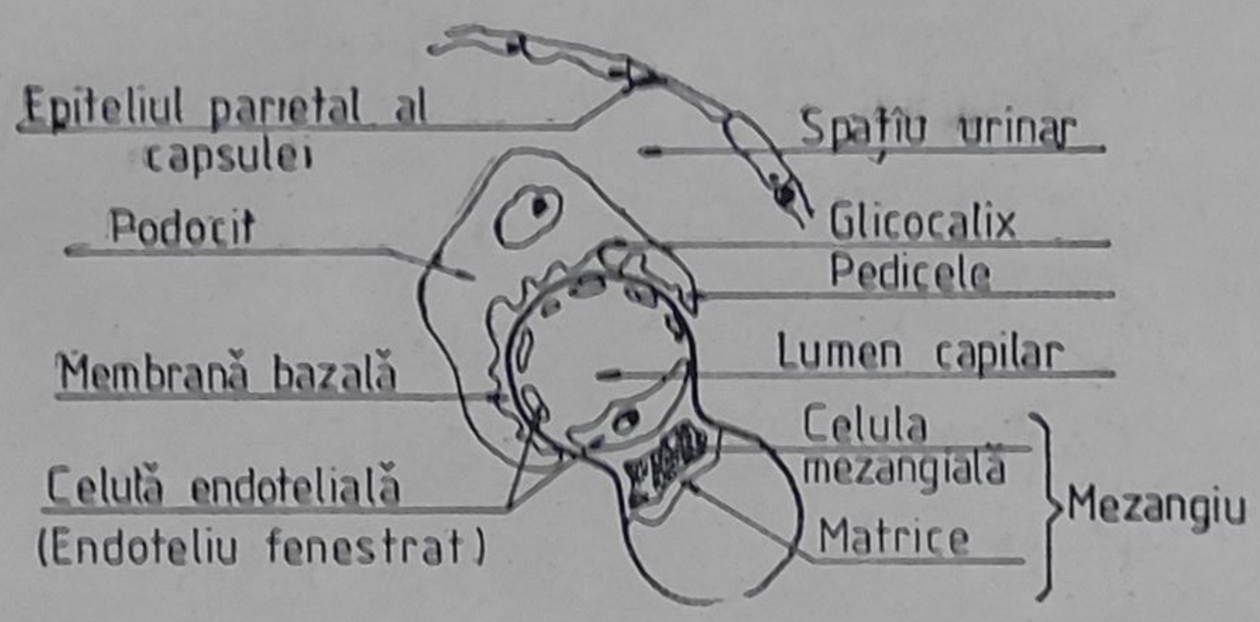


Fig. 3.3. — Glomerul normal (două anse capilare ale unui lobul—schemă).

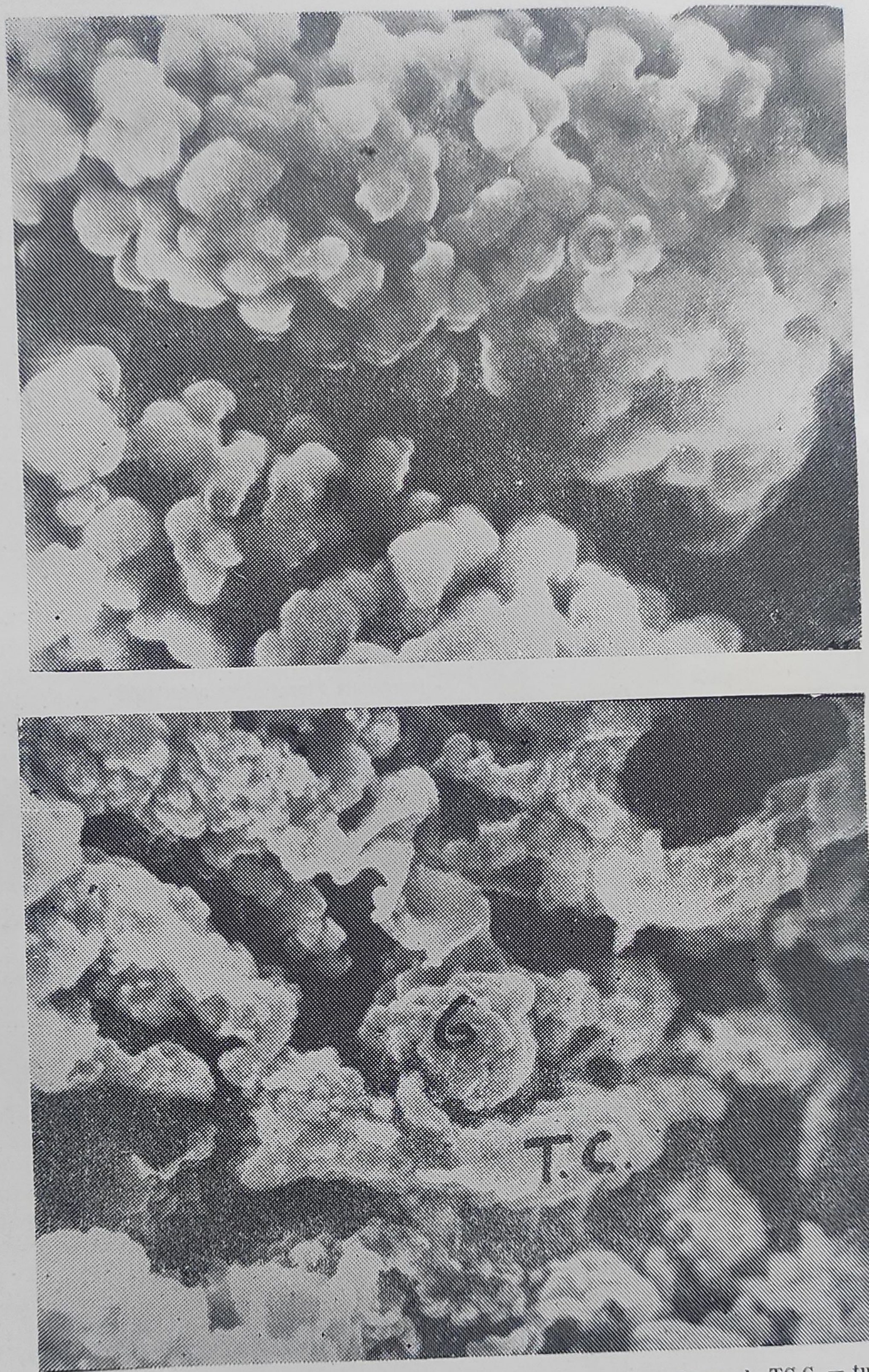


Fig. 3.4. a, b. — Aspect histologic normal (M. E — scanning) : G = glomerul ; TC.C. = tub contort.

Macula densa este o structură specializată din circumferința tubului contort distal, care vine în contact cu arteriolele hilului glomerular și cu celulele lacis-ului. Celulele maculei densa sînt înalte și au o dispoziție caracteristică, în „palisadă", cu o citoplasmă redusă, puține mitocondrii și un labirint bazal bine dezvoltat. Celulele *maculei densa* transmit probabil celulelor epitelioide granulare informații privind volumul, presiunea și compoziția ionică a lichidului tubular. Relația topografică intimă a structurilor AJG indică o anumită interrelație funcțională. În anumite condiții fiziopatologice este posibil ca toate componentele celulare ale AJG să poată sintetiza granule de renină. AJG intervine și în reglarea circulației sanguine în glomeruli și a echilibrului hidroelectrolitic, acționînd ca un aparat barosenzitiv și chemoreceptiv (Georgescu și colab., 1983; Brun și Olsen, 1981).

3.2. *Histologie glomerulară patologică*

Modificările structurale ale glomerulílor renali au fost analizate, interpretate și definite în cea mai mare parte datorită biopsiei renale și introducerii unor metode de investigație morfologică (microscopia electronică, imunohistochimia, histoenzimologia, ș.a.). Descrierea ultrastructurii normale a glomerulului renal a permis o mai bună cunoaștere și precizare a diverselor entități anatomoclinice.

Glomerulii, în contrast cu complexitatea lor structurală și funcțională, prezintă un număr limitat de reacții la o mare varietate de stimuli patogenetici. Prin poziția lor în circulația renală sînt cei mai vulnerabili la acțiunea unor noxe endo- sau exogene, sau a unor devieri care depășesc limitele homeostatice normale. Principalele alterări morfologice la nivelul glomerulilor renali apar drept urmare a unor procese inflamatorii, degenerative (metabolice) și regenerative (reparatorii), care în majoritatea lor sînt nespecifice pentru un tip sau altul de glomerulopatie. Sumarea acestor modificări, de grade și intensități diferite, cu modificarea interrelațiilor structural-funcționale intraglomerulare, intra- și internefronale, determină o mare varietate de manifestări clinico-biologice, care fac dificilă adoptarea unei clasificări și a unei nomenclaturi unitare în bolile glomerulare. În marea diversitate a manifestărilor clinice s-a constatat că același tablou lezional se poate întîlni în cursul unor entități etiopatogenice și clinice diferite, după cum un tablou clinico-biologic (sindrom nefritic acut, cronic sau sindrom nefrotic) bine definit poate să corespundă unor modificări structurale diferite (fig. 3.5).

Principalele modificări glomerulare privesc volumul glomerular, celularitatea, conținutul capilarelor, depozitele, membrana bazală, țesutul mezangial, podocitele și capsula glomerulară (Ullrich, 1985).

(1) *Volumul glomerular* variază considerabil de la un individ la altul și la diverse grupe de vîrstă. Studiile de morfometrie au demonstrat că diametrul glomerular la adult este de 205—255 milimicroni, iar la copil de 150 milimicroni. O creștere anormală a glomerulilor a fost semnalată în preeclampsie, malformațiile cardiovasculare cianogene, hipertensiunea pulmonară primară, *policitemia vera*, alcoolismul cronic și în alte condiții.

Macula densa este o structură specializată din circumferința tubului contort distal, care vine în contact cu arteriolele hilului glomerular și cu celulele lacis-ului. Celulele maculei densa sînt înalte și au o dispoziție caracteristică, în „palisadă", cu o citoplasmă redusă, puține mitocondrii și un labirint bazal bine dezvoltat. Celulele *maculei densa* transmit probabil celulelor epitelioide granulare informații privind volumul, presiunea și compoziția ionică a lichidului tubular. Relația topografică intimă a structurilor AJG indică o anumită interrelație funcțională. În anumite condiții fiziopatologice este posibil ca toate componentele celulare ale AJG să poată sintetiza granule de renină. AJG intervine și în reglarea circulației sanguine în glomeruli și a echilibrului hidroelectrolitic, acționînd ca un aparat barosenzitiv și chemoreceptiv (Georgescu și colab., 1983; Brun și Olsen, 1981).

3.2. *Histologie glomerulară patologică*

Modificările structurale ale glomerulílor renali au fost analizate, interpretate și definite în cea mai mare parte datorită biopsiei renale și introducerii unor metode de investigație morfologică (microscopia electronică, imunohistochimia, histoenzimologia, ș.a.). Descrierea ultrastructurii normale a glomerulului renal a permis o mai bună cunoaștere și precizare a diverselor entități anatomoclinice.

Glomerulii, în contrast cu complexitatea lor structurală și funcțională, prezintă un număr limitat de reacții la o mare varietate de stimuli patogenetici. Prin poziția lor în circulația renală sînt cei mai vulnerabili la acțiunea unor noxe endo- sau exogene, sau a unor devieri care depășesc limitele homeostatice normale. Principalele alterări morfologice la nivelul glomerulilor renali apar drept urmare a unor procese inflamatorii, degenerative (metabolice) și regenerative (reparatorii), care în majoritatea lor sînt nespecifice pentru un tip sau altul de glomerulopatie. Sumarea acestor modificări, de grade și intensități diferite, cu modificarea interrelațiilor structural-funcționale intraglomerulare, intra- și internefronale, determină o mare varietate de manifestări clinico-biologice, care fac dificilă adoptarea unei clasificări și a unei nomenclaturi unitare în bolile glomerulare. În marea diversitate a manifestărilor clinice s-a constatat că același tablou lezional se poate întîlni în cursul unor entități etiopatogenice și clinice diferite, după cum un tablou clinico-biologic (sindrom nefritic acut, cronic sau sindrom nefrotic) bine definit poate să corespundă unor modificări structurale diferite (fig. 3.5).

Principalele modificări glomerulare privesc volumul glomerular, celularitatea, conținutul capilarelor, depozitele, membrana bazală, țesutul mezangial, podocitele și capsula glomerulară (Ullrich, 1985).

Volumul glomerular variază considerabil de la un individ la altul și la diverse grupe de vîrstă. Studiile de morfometrie au demonstrat că diametrul glomerular la adult este de 205—255 milimicroni, iar la copil de 150 milimicroni. O creștere anormală a glomerulilor a fost semnalată în preeclampsie, malformațiile cardiovasculare cianogene, hipertensiunea pulmonară primară, *policitemia vera*, alcoolismul cronic și în alte condiții.

Aspecte de hipertrofie compensatorie se întîlnesc constant la unii glomeruli din diverse nefropatii cronice, primitive sau secundare (Heptinstall, 1966).

2° *Hipercelularitatea* se poate aprecia corect numai pe secțiuni fine, sub 5 microni. În general, se consideră drept hipercelularitate prezența a

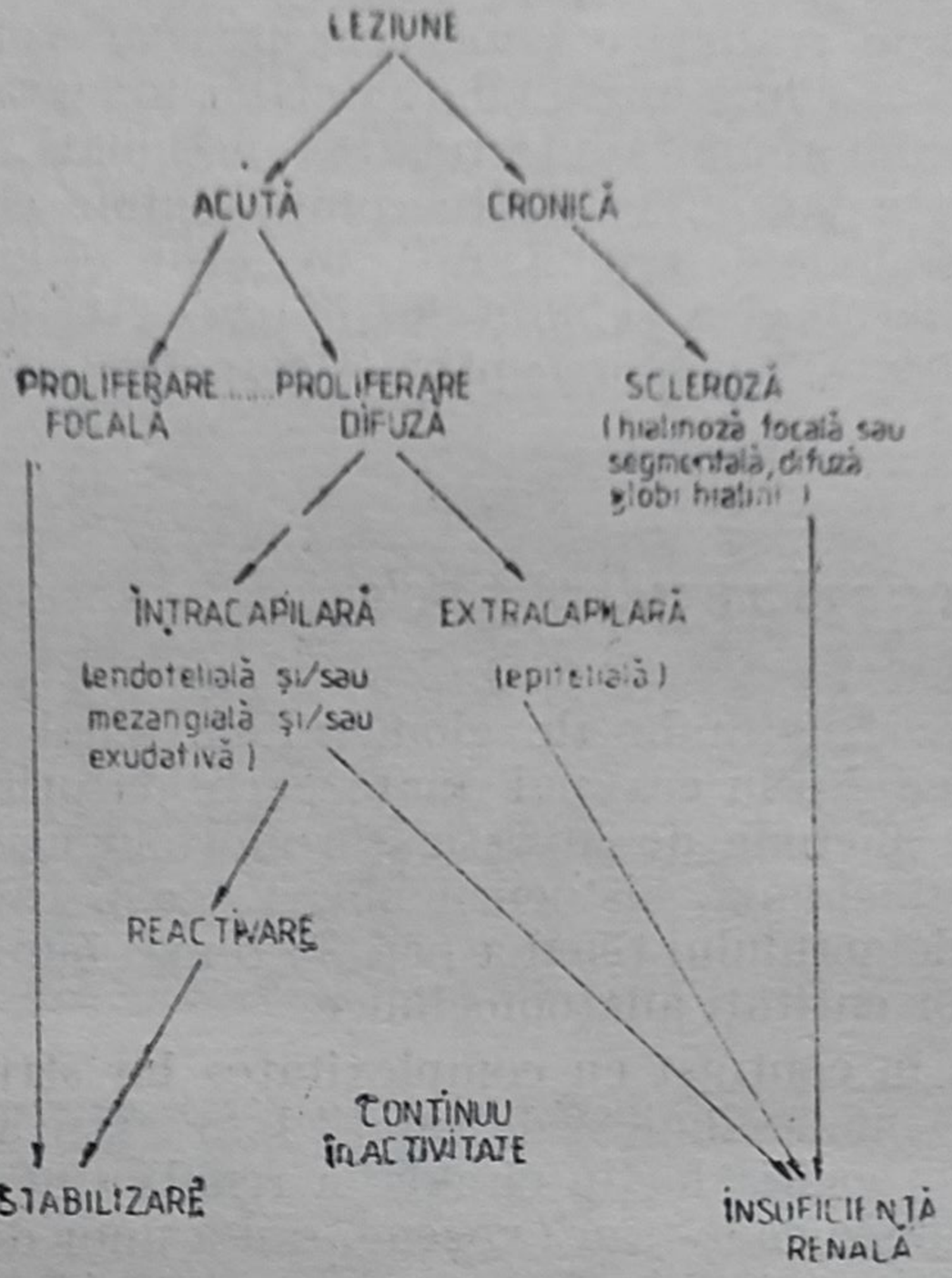


Fig. 3.5. — Evoluția histologică a leziunilor renale.

peste 100 nuclei pe glomerul. Numărul nucleilor în diferite stări patologice trebuie apreciat prin comparație cu cel al glomerulilor normali. O dată cu stabilirea stării de hipercelularitate trebuie precizată și natura celulelor, localizarea și distribuția (segmentară sau globală). Populația celulară în exces poate fi dată de proliferarea celulelor endoteliale, mezangiale, epiteliale și de prezența intracapilară a leucocitelor. Aspectul de hipercelularitate este, în general, întîlnit în reacțiile inflamatorii din glomerulonefritele exudative și proliferative difuze (fig. 3.6, 3.7 și 3.8).

Modificările capilarelor glomerulare. Necroza anselor capilare se asociază deseori cu prezența de microtrombi hialini (fig. 3.9). Se întîlnește în nefropatia lupică, glomerulonefrita rapid progresivă, nefroangioscleroza malignă, unele forme de glomerulonefrite focale și în sindromul Goodpasture. Materialul necrotic și trombii se colorează în galben prin metoda Van Gieson, iar peretele necrozat și microtrombii apar impregnați cu fibrină.

Anevrismele anselor capilare se caracterizează printr-o lărgire marcată a anselor capilare glomerulare periferice. Se observă mai ales în boala de iradiere, diabetul zaharat și preeclampsie. False aspecte de microanevrisme pot apare în staza renală, tromboza venelor renale și insuficiența cardiacă dreaptă.

Modificările conținutului capilarelor sînt legate în primul rînd de elementele figurate ale sîngelui. Creșterea numărului de eritrocite se întîlnește în insuficiența cardiacă dreaptă, în vecinătatea zonelor de infarct,

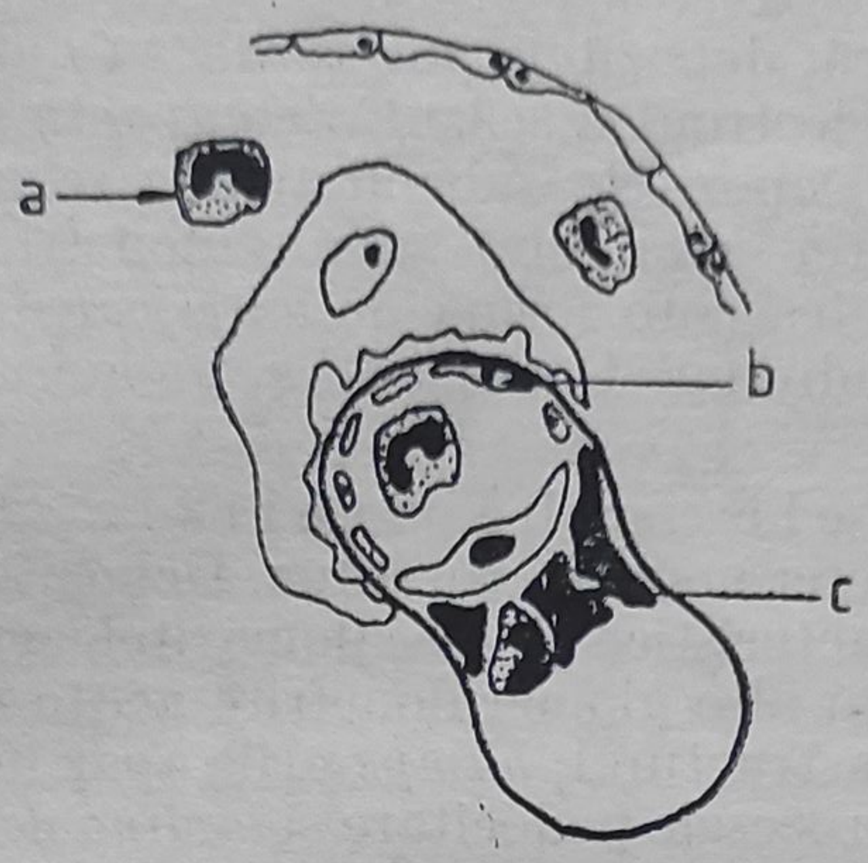


Fig. 3.6. — Glomerulonefrită exudativă. Infiltrat leucocitar (a) cu exudat proteic, discretă proliferare endoteliană (b) și mezangială (c).

în stadiile precoce ale rejetului transplantului renal și în tromboza venelor renale. Creșterea numărului de leucocite la peste 20 pe glomerul realizează starea de hipercelularitate și se întîlnește în stadiul exudativ al glomerulonefritei acute, în pielonefrita acută și leucemie. Creșterea numărului de trombocite și a fibrinei constituie un stadiu premergător coagulării intravasculare intraglomerulare. Trombii de fibrină sînt în general ușor de recunoscut pe colorațiile uzuale și se întîlnesc în procesul de coagulare intravasculară diseminată, glomerulonefrita rapid progresivă, glomerulonefrita focală ș.a.

Depozitele reprezintă materiale de acumulare extracelulară, cu o compoziție chimică complexă și eterogenă, de multe ori de origine hematică, rezultate din precursori solubili care precipită sau polimerizează la nivelul membranei bazale și în spațiul mezangial sau podocitar. Depozitele conțin fibrină, fibrinoid, mucopolizaharide, lipoproteine și imunoglobuline. În imunofluorescență s-a demonstrat că cele mai multe depozite conțin substanțe implicate în reacțiile imune: IgG, IgA, IgM, complement și fracțiuni ale acestuia, derivați ai fibrinei și fibrinogenului (Dixon și colab., 1961). După aspectul lor, depozitele pot fi omogene, amorfe sau au o densitate apropiată de cea a membranei bazale. Depozitele se colorează variabil, prin coloraţia PAS sau prin coloraţia tricrom Masson, fiind deseori descrise de tip „hialin" sau „fibrinoid". După poziţia în care se găsesc faţă de membrana bazală se descriu depozite subendoteliale, subepiteliale și intramembranoase. În raport cu întinderea și volumul lor determină diverse grade de îngroșare difuză sau segmentară a membranei bazale (Policard și colab., 1955).

a) Depozitele subendoteliale („endomembranoase") sînt deseori abundente și difuze, cu extindere la nivelul *laminei rara interna*. Unele depozite sînt constituite din fibrină și fibrinogen,

în timp ce altele sînt reprezentate de imunoglobuline și C_3. În general, depozitele subendoteliale se extind în matricea mezangială sau spre lumenul capilar. Se formează astfel subendotelial o nouă *lamina densa* s[illegible]ire, antrenînd o îngroșare considerabilă a peretelui capilar (fig. 3.10). La microscopie electronică, depozitele pot apare sub diverse aspecte: „smocuri" cu o densitate electronică scăzută, compacte și electronodense, granulare sau fibrilare. Depozitele subendoteliale se întîlnesc în numeroase nefropatii glomerulare, cum sînt glomerulonefrita membrano-proliferativă, nefropatia lupică (sub formă de *wire-loops*), preeclampsie, glomerulonefrita focală, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita proliferativă extracapilară ș.a.

b) Depozitele subepiteliale („extramembranoase") au un caracter nodular sau difuz. Depozitele nodulare, denumite și *humps*-uri, sînt caracteristice glomerulonefritei acute poststreptococice, dar se pot întîlni și în alte glomerulonefrite acute sau cronice nestreptococice (fig. 3.11). Ultrastructural, *humps*-urile apar inițial ca depozite neargirofile situate între procesele podocitare și *lamina densa*, pentru ca ulterior această demarcare să se estompeze. În timpul degradării lor, depozitele nodulare iau un aspect ca „mîncat de molii". *Humps*-urile rezultă din depunerea de complexe imune circulante, fiind de obicei constituite din IgG și C_3. Depozitele nodulare se pot uneori observa și în secțiuni subțiri, colorate tricrom Masson, ca noduli roșietici izolați, subepiteliali. Depozitele dispar după aproximativ 6 săptămîni de la debutul unei glomerulonefrite acute poststreptococice. *Humps*-urile trebuie diferențiate de alte depozite subepiteliale întîlnite în glomerulonefritele membrano-proliferativă și membranoasă. În glomerulonefrita membrano-proliferativă, depozitele sînt mai extinse, mai puțin proeminente și mai puțin demarcate de *lamina densa*. Depozitele întîlnite în glomerulonefrita membranoasă au o structură mai lamelară și sînt mult mai numeroase decît cele nodulare. Cu timpul, ele suferă un proces de degradare lentă și pot deveni coalescente. Un aspect caracteristic al depozitelor subepiteliale din glomerulonefrita membranoasă îl constituie așa-numitul aspect în „roată dințată", vizibil în microscopia optică prin impregnare argentică (fig. 3.12). În microscopia electronică se observă că imaginea este dată de depozite neargirofile electronodense, separate prin intervale relativ regulate de expansiunile argirofile ale *laminei densa*. Aceste depozite devin cu timpul complet incorporate în grosimea *laminei densa*. Procesele podocitare care acoperă depozitele prezintă un aspect marcat de fuziune. În timpul degradării, depozitele devin reticulare și granulare, cu formare de lacune și cu îngroșarea considerabilă a membranei bazale.

c) Depozitele intramembranoase pot fi primitive sau secundare. Depozitele secundare provin din incorporarea în grosimea membranei bazale a depozitelor membranoase restructurate obse[illegible] în glomerulonefritele membranoase și membrano-proliferative. Depozitele primare intramembranoase se găsesc în numeroase forme de glomerulonefrite, dar mai ales în cele cu depozite nodulare.

6° *Modificările membranei bazale capilare*. Membrana bazală capilară este un element structural important al peretelui capilar, constituind, în condiții patologice, o barieră de rezistență față de extinderea unor le-

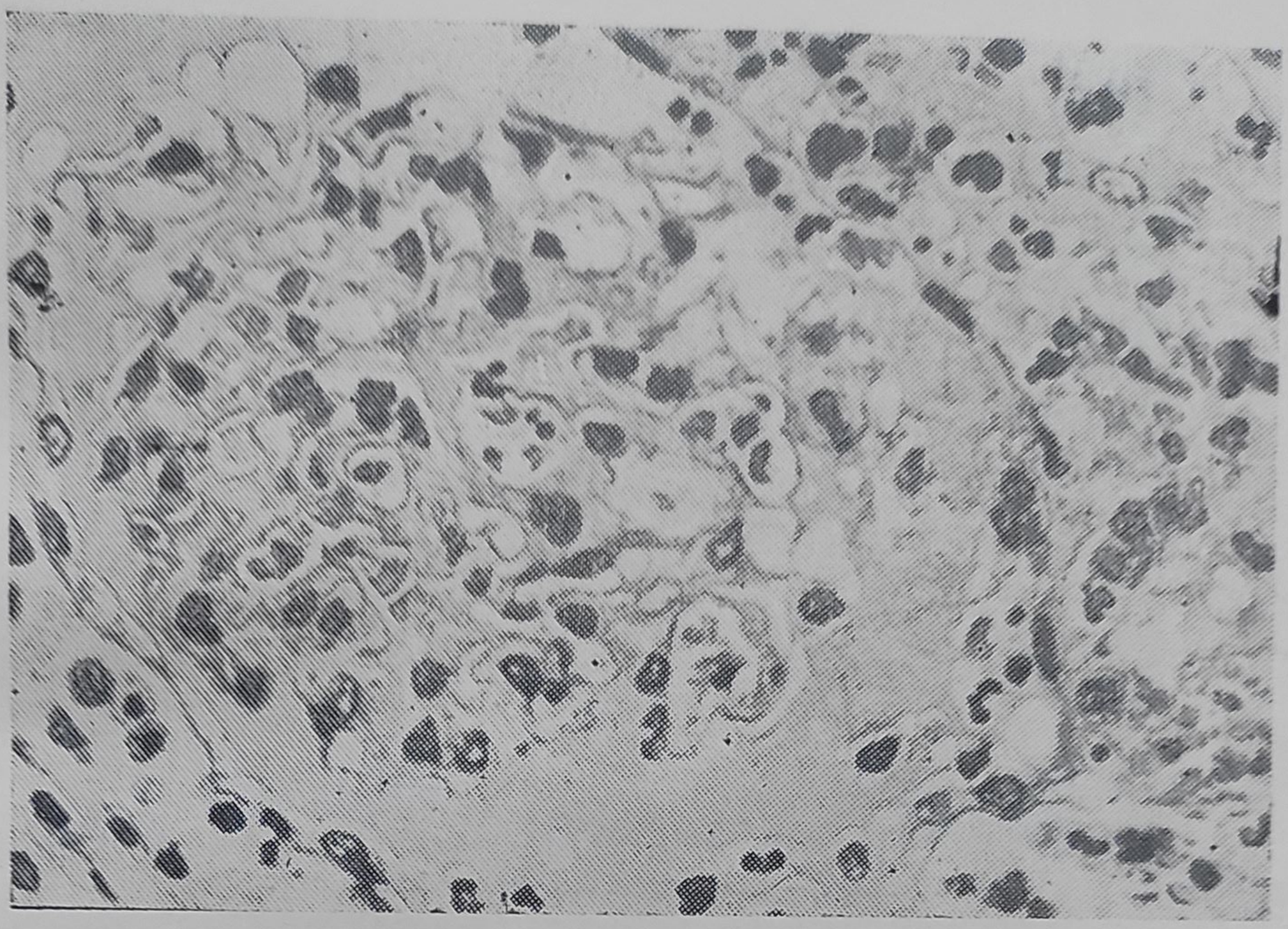


Fig. 3·7. — Glomerulonefrită exudativă.

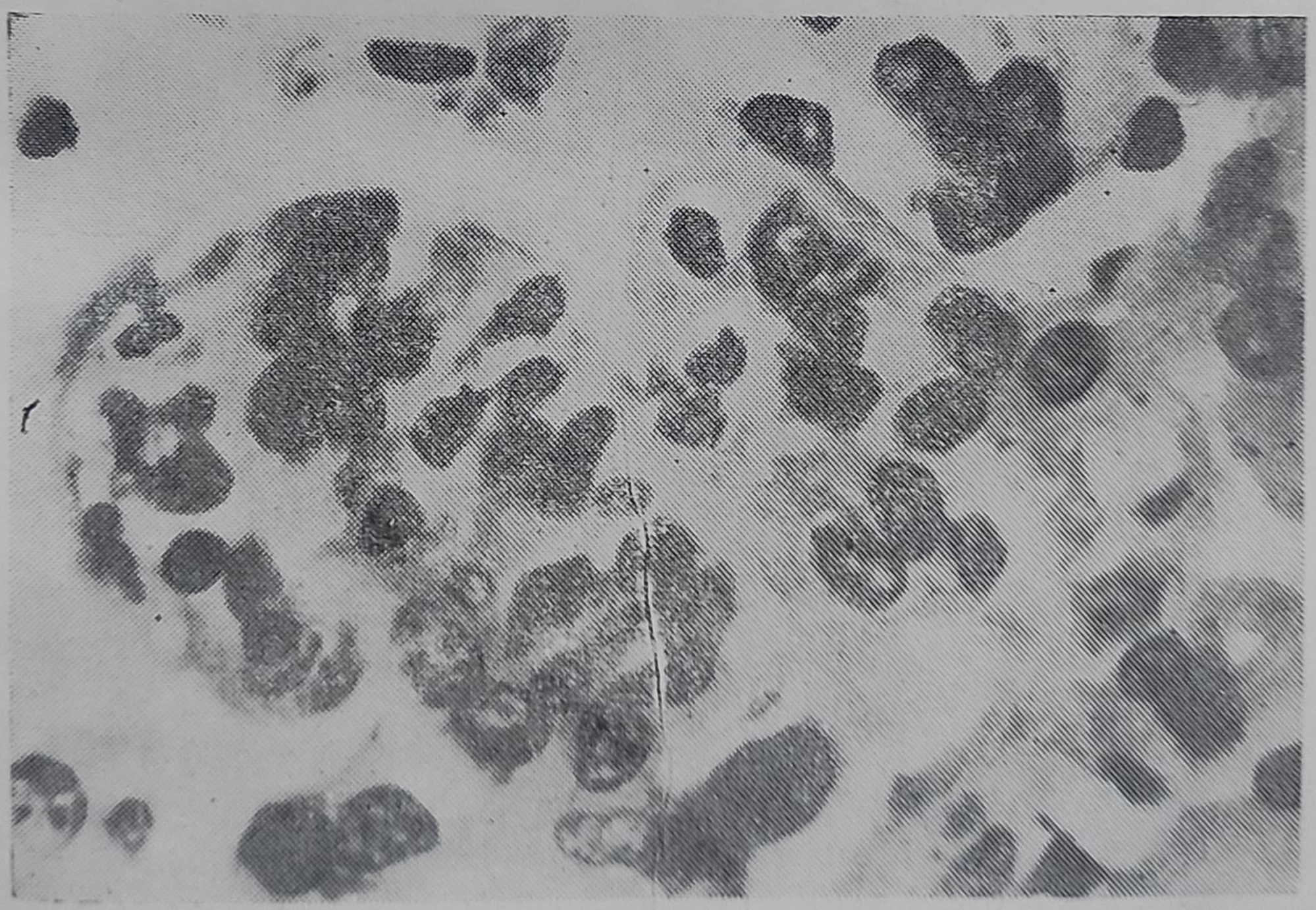


Fig. 3.8. — Glomerulonefrită proliferativ — exudativă.

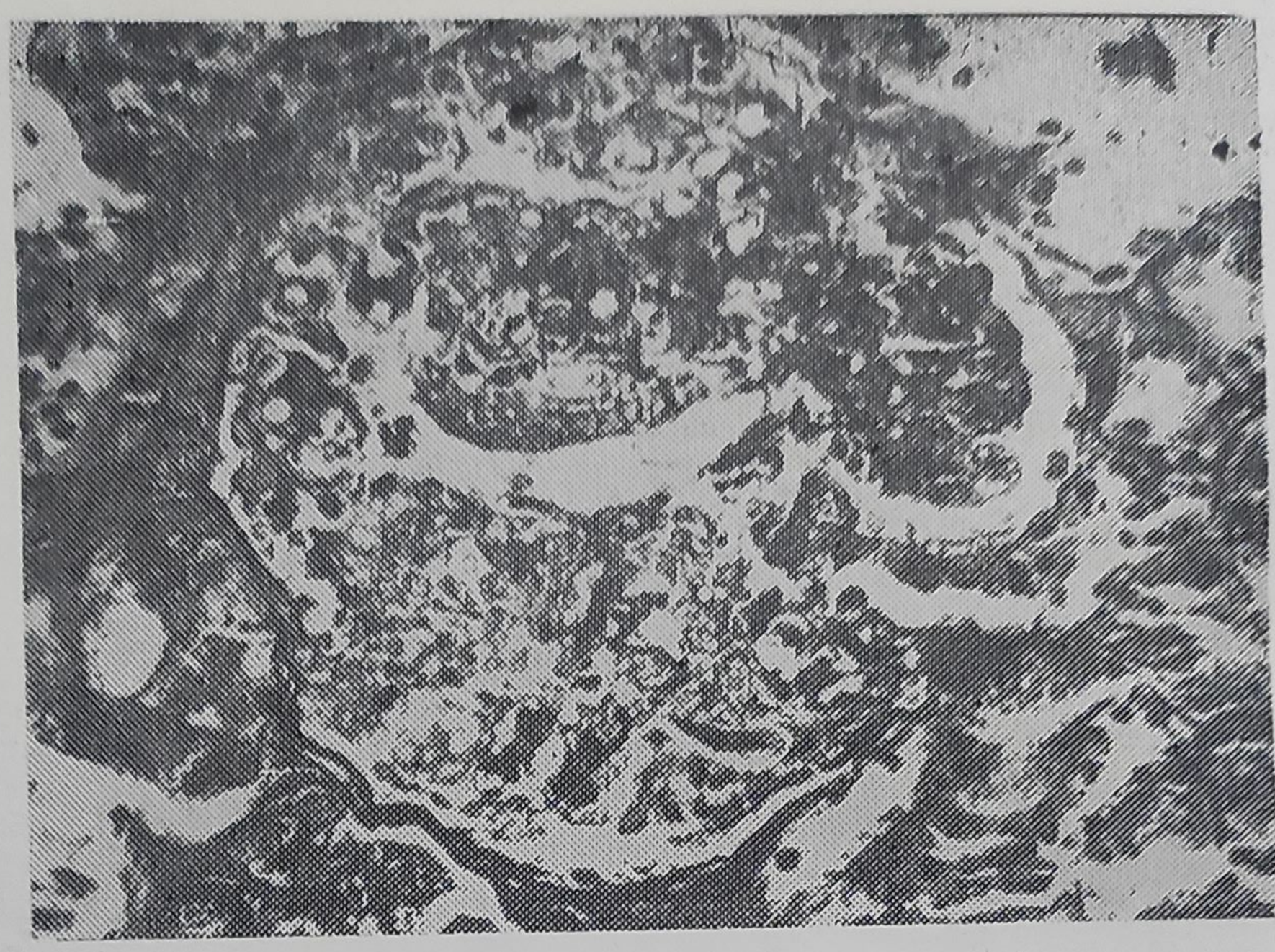


Fig. 3.9. — Glomerulită cu focare necrozante.

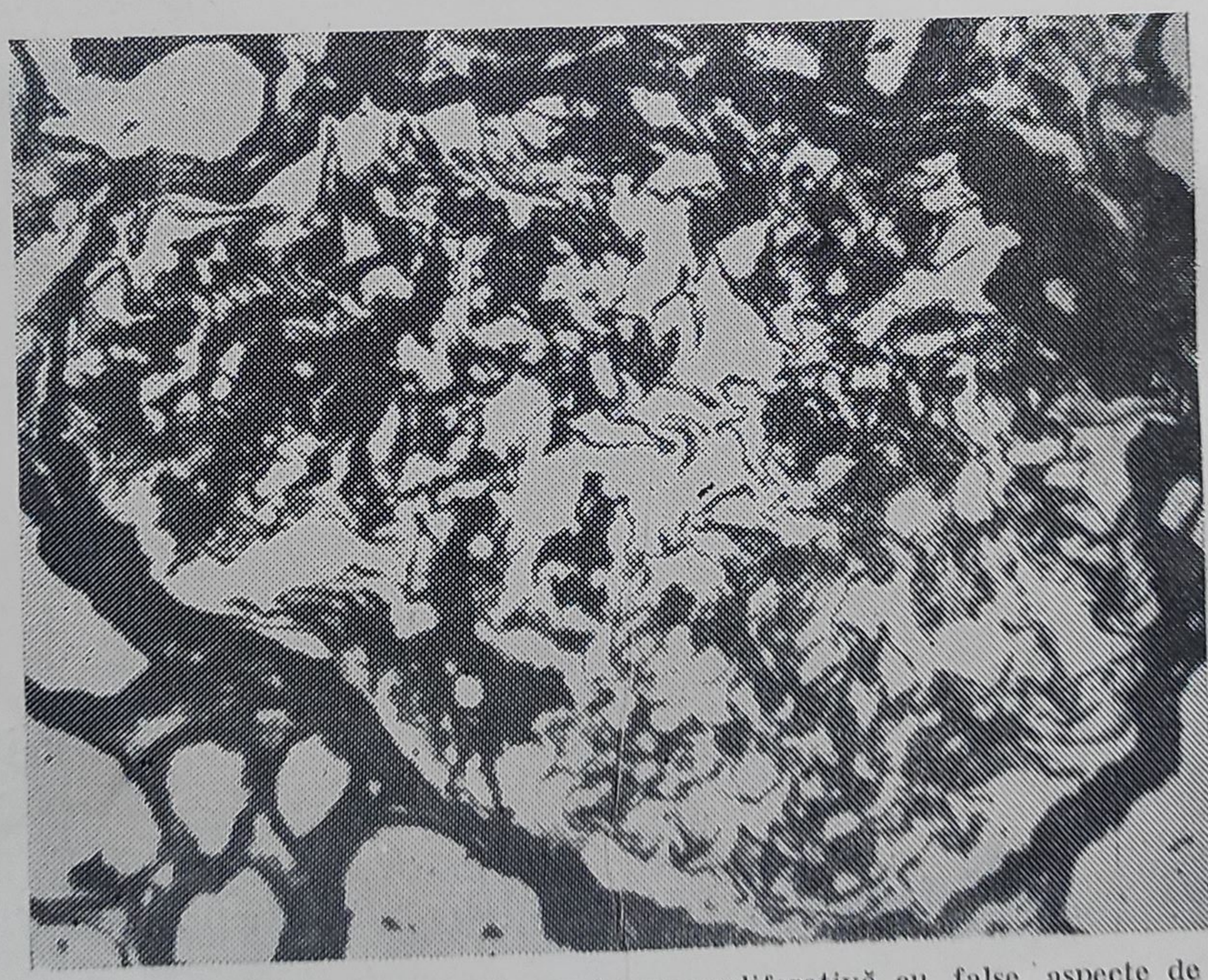


Fig. 3.10. — Glomerulonefrită membrano-proliferativă cu false aspecte de dedublare a membranei bazale glomerulare. Impregnare argentică.

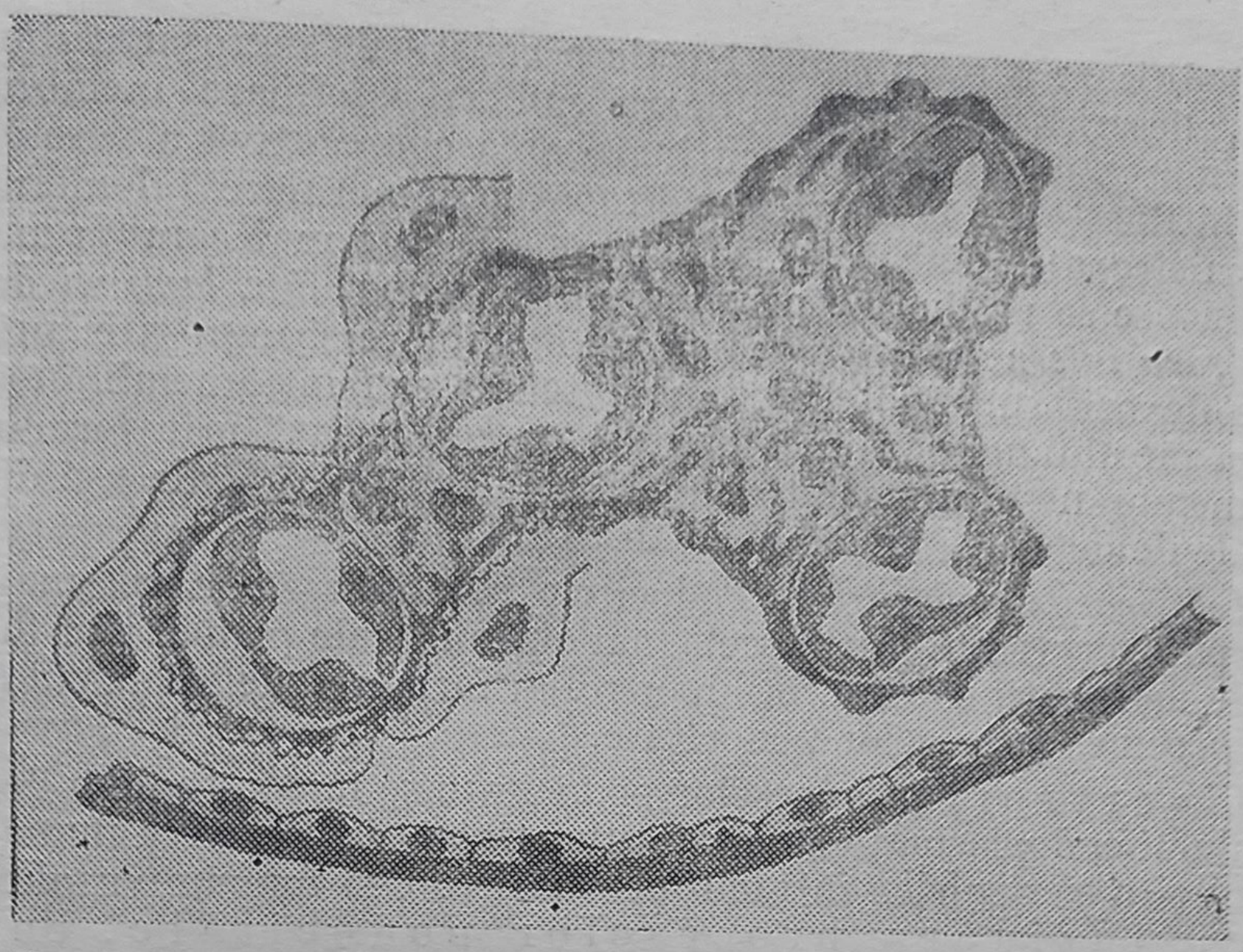


Fig. 3.11. — Glomerulonefrită poststreptococică proliferativă acută, cu înmulțirea și tumefierea celulelor endoteliale și mezangiale. Precipitate subepiteliale *(humps)* care indică existența complexelor imune pe membrana bazală.

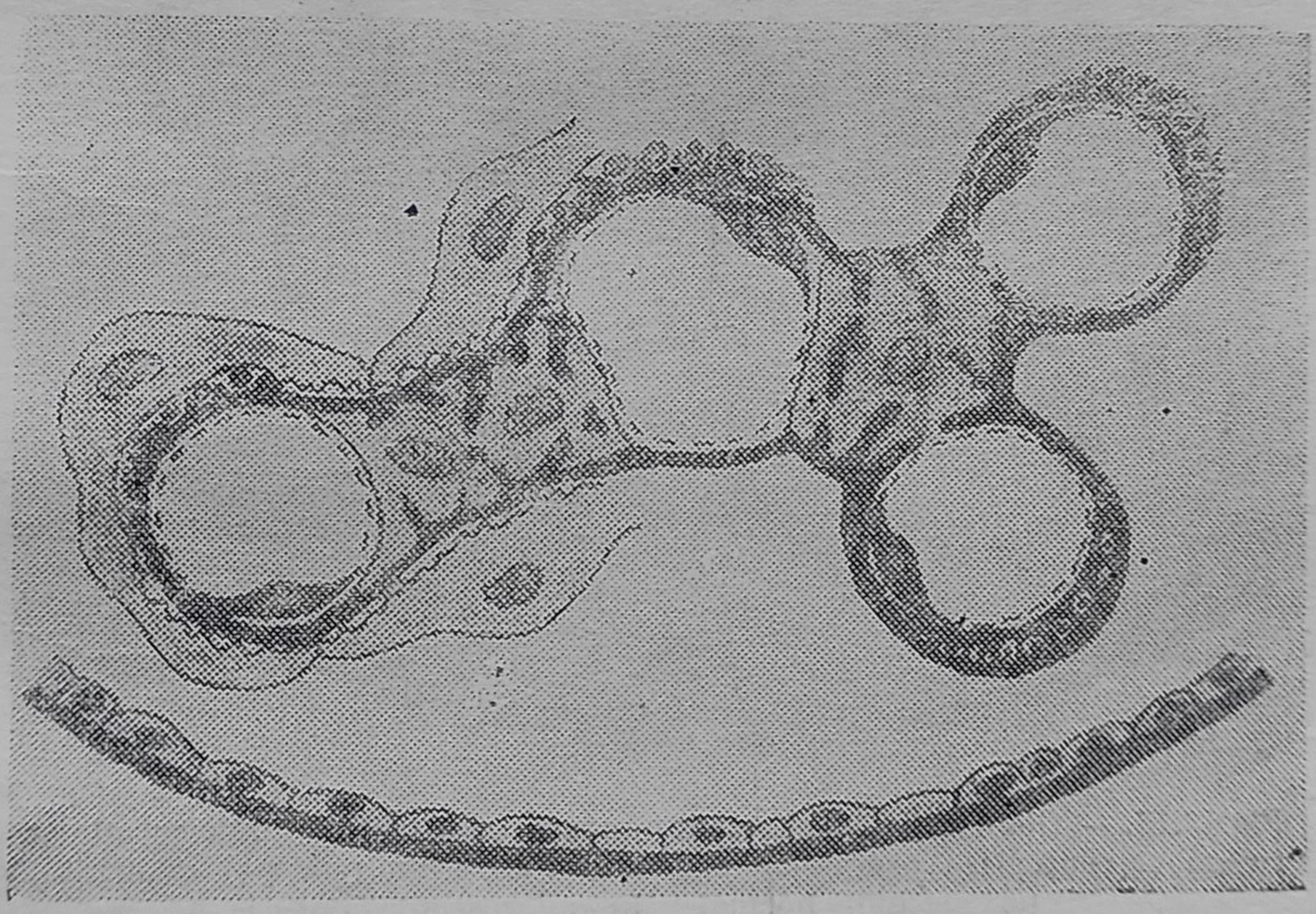


Fig. 3.12. — Glomerulonefrită acută *(stînga)*, respectiv cronică *(dreapta)* cu protuberanțe sub formă de roți dințate ale membranei bazale între precipitate proteice situate extramembranos, care, în final *(dreapta)* sînt încorporate în membrana bazală. Ușoară proliferare celulară mezangială.

ziuni endocapilare. Membrana bazală poate fi sediul unor modificări directe (intrinsece) sau indirecte, prin numeroase materiale de depozit, care se pot acumula pe un versant sau altul și/sau în interiorul ei. Cea mai impor-

tantă modificare a membranei bazale o constituie îngroşarea din diferite condiţii, descrisă ca o „modificare sau transformare membranoasă". Transformarea membranoasă, cu îngroşarea consecutivă a peretelui capilar, se întîlneşte în numeroase nefropatii glomerulare (glomerulonefrite cronice, nefropatie diabetică, ischemie ş.a.). Cele mai comune modificări membranoase se produc fie prin îngroşarea omogenă a *laminei densa* şi a *laminei rara interna* şi *externa*, fie prin dedublare şi îngroşare prin materiale de depozit subendoteliale, subepiteliale sau intramembranoase. Dedublarea membranei bazale capilare se caracterizează prin formarea unei pseudomembrane în urma interpunerii celulelor mezangiale sau diferitelor materiale de depozit (Ascher şi colab., 1984).

Modificările podocitelor. Podocitele reacţionează la cei mai variaţi stimuli patogenetici. Reacţiile cele mai obişnuite ale podocitelor în diferite tipuri de nefropatii constau în hipertrofia, formarea de microvili (pseudovili) şi fuziunea proceselor podocitare.

H i p e r t r o f i a proceselor podocitare se însoţeşte de o dezvoltare a reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi, de creşterea numărului de ribozomi şi a veziculelor intracitoplasmatice. Cea mai importantă modificare este f u z i u n e a p r o c e s e l o r p o d o c i t a r e. Un anumit grad de fuziune a proceselor podocitare se întîlneşte în toate nefropatiile glomerulare, dar forma cea mai severă şi extinsă apare în glomerulonefrita

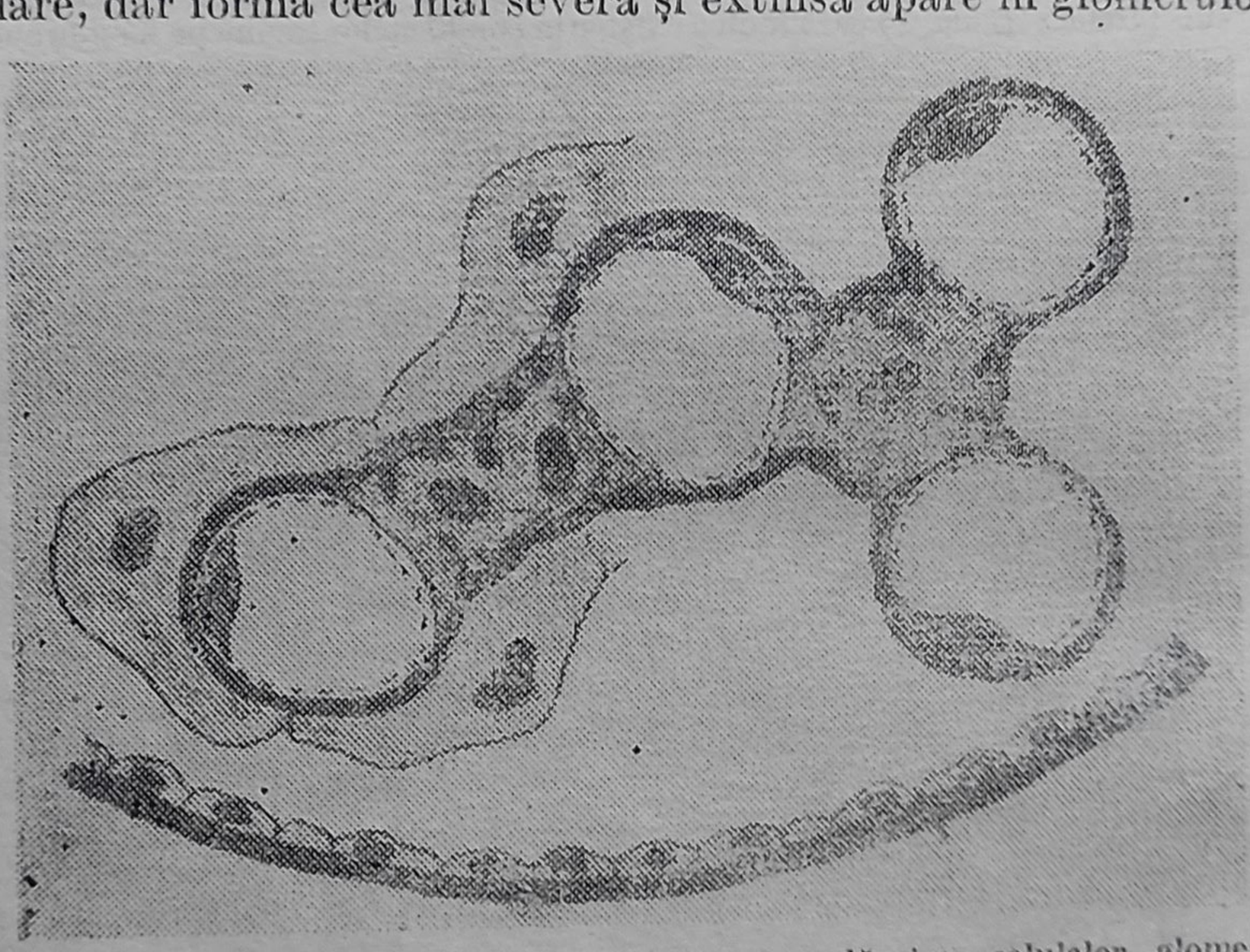


Fig. 3.13. — Glomerulonefrită membranoasă cu lărgirea celulelor glomerulare şi contopirea proceselor podocitare, care nu poate fi evidenţiată pe secţiuni normale în microscopia optică.

cu leziuni minime, în cea membranoasă şi membrano-proliferativă (fig. 3.13). Fuziunea proceselor podocitare este considerată drept consecinţă a unei proteinurii persistente sau ca o reacţie la circulaţia de macromolecule. Fuziunea dispare uneori o dată cu remisiunea proteinuriei.

Semnificaţia substanţei osmofile din citoplasma podocitelor rămîne încă necunoscută. Caracterul fibrilar şi granular al acestei substanţe suge-

reză o asemănare cu fibrilele de actomiozină sau cu resturile de degradare a unor imunodepozite. Unii autori consideră substanța osmiofilă podocitară drept un precursor al membranei bazale. Hipertrofia podocitelor și fuziunea proceselor podocitare pot fi asociate cu formarea de microvili. Necroza și necrobioza celulelor podocitare se întîlnesc în glomerulii atrofici și apar ca mase neregulate electronoopace, în grosimea cărora se mai poate recunoaște reticulul endoplasmic dilatat (Germuth și colab., 1972).

Modificările endoteliului. Modificările structurale ale celulelor endoteliale sînt de obicei mai pronunțate decît ale podocitelor. Principalele modificări reactive și alterative ale celulelor endoteliale în diferite condiții patologice sînt : tumefierea, degenerarea, hipertrofia și regenerarea lor.

T u m e f i e r e a celulelor endoteliale este o reacție nespecifică, care interesează atît citoplasma, cît și nucleii, ducînd la obliterarea lumenului capilar. Leziunea este un răspuns la acțiunea diferitelor noxe și este îndeosebi prezentă în stadiul exudativ al glomerulonefritei acute și în preeclampsie. Edemul se asociază cu balonizarea citoplasmei și evaginări sau amputații ale componentelor citoplasmatice. Infiltrarea lipidică a celulelor endoteliale se descrie îndeosebi în sindromul nefrotic, diabetul zaharat și în tezaurismoze. H i p e r t r o f i a celulelor endoteliale se caracterizează printr-o creștere a reticulului endoplasmatic și formarea de pseudopode citoplasmatice. Hipertrofia celulară apare ca rezultat al unor stimuli de lungă durată și se întîlnește mai ales în glomerulonefrite și în rinichiul transplantat. În celulele endoteliale apar frecvent incluziuni lipidice și proteice. Necroza celulelor endoteliale este extrem de rară și se recunoaște prin condensarea citoplasmei și degradarea organitelor celulare. Celulele apar detașate de membrana bazală, cu dispariția fenestrărilor. Necroza și descuamarea celulelor endoteliale permit contactul direct al membranei bazale cu conținutul capilar, favorizînd formarea de microtrombi intracapilari. Celulele endoteliale au o mare capacitate de regenerare, fapt care explică procesul rapid de endotelizare la nivelul capilarelor glomerulare afectate (Zollinger și Mihatsch, 1976).

Modificările mezangiului glomerular. Țesutul mezangial este sediul a numeroase reacții, atît în condiții normale, cît și patologice. Aproape toate condițiile patologice care afectează glomerulii determină modificări ale acestei structuri. Lărgirea mezangiului și proliferarea celulelor mezangiale reprezintă cele mai caracteristice reacții ale țesutului mezangial. În diverse condiții etiopatogenice, lărgirea matricei mezangiale poate fi asociată cu normocelularitate sau cu hipercelularitate mezangială (Seelig H. și Seelig R., 1974) (fig. 3.14 și 3.15).

Lărgirea matricei mezangiale fără creșterea numărului celulelor mezangiale, asociată uneori cu scleroză mezangială, este frecvent descrisă în cursul glomerulosclerozei diabetice, amiloidozei renale, rinichiului mielomatos și după transplantarea renală. Hipertrofia spațiului mezangial și creșterea numărului de celule mezangiale se observă în glomerulonefritele exudative și proliferativ-exudative. Celulele mezangiale prezintă aspecte de hipertrofie și creștere a organitelor citoplasmatice. În stadiile avansate ale glomerulonefritelor se produce o reducere progresivă a numărului de celule mezangiale și o creștere a matricei mezangiale. Din punct de vedere

calitativ- semnificativ se poate diferenția fie o lărgire p a n m e z a n g i a l ă (întreg mezangiul este lărgit), fie o lărgire a x i a l ă (porțiuni din mezangiu sînt lărgite).

În microscopie electronică se descriu frecvent incluziuni lipoproteice mezangiale într-un număr mare de nefropatii glomerulare. Morfofuncțional s-au descris trei tipuri de celule mezangiale : în repaus, active și degenerative (Farquhar și Palade, 1962). Celulele degenerate apar ratatinate, cu

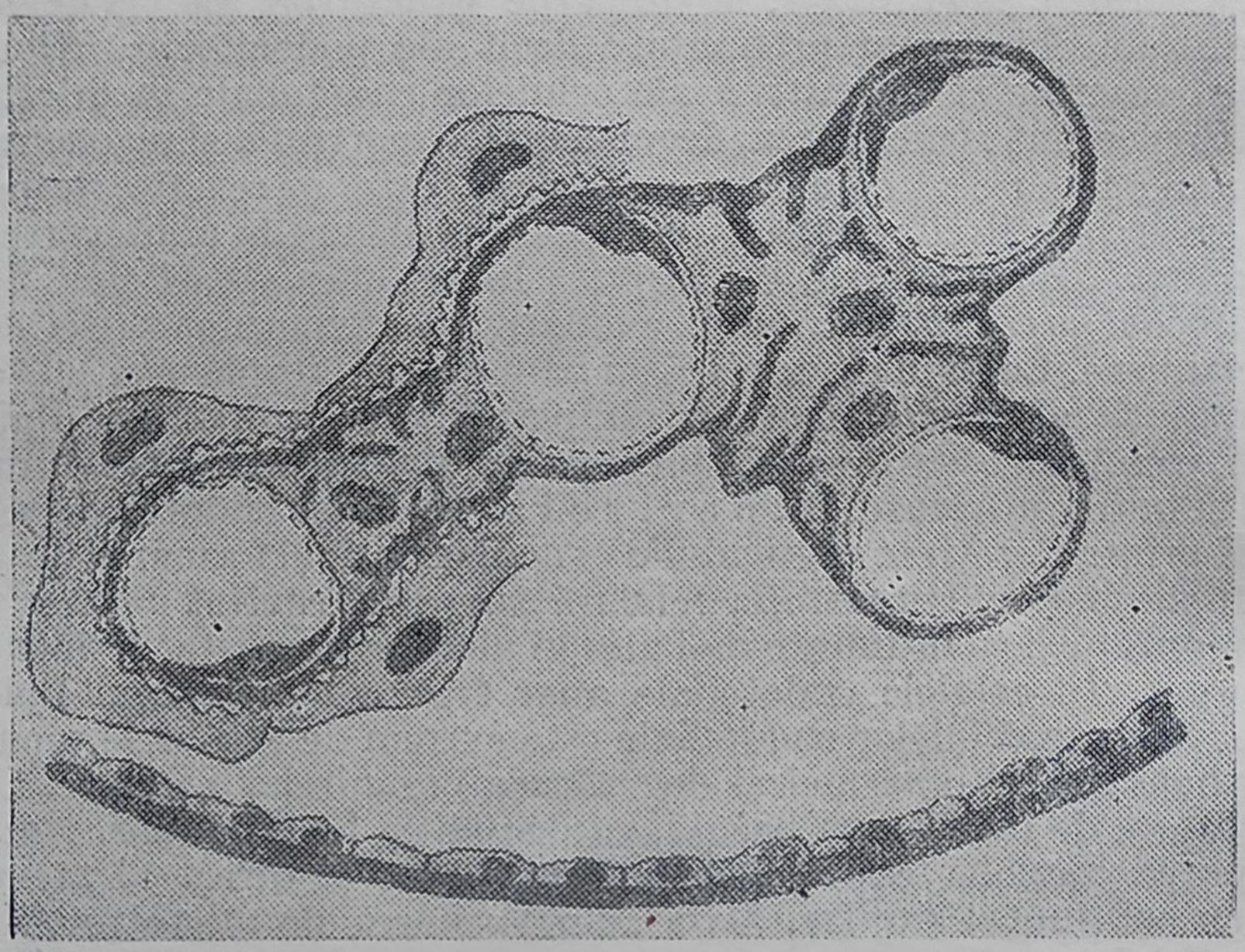


Fig. 3.14. — Glomerulonefrită proliferativă acută cu îngroșarea marcată a mezangiului și celulelor mezangiale.

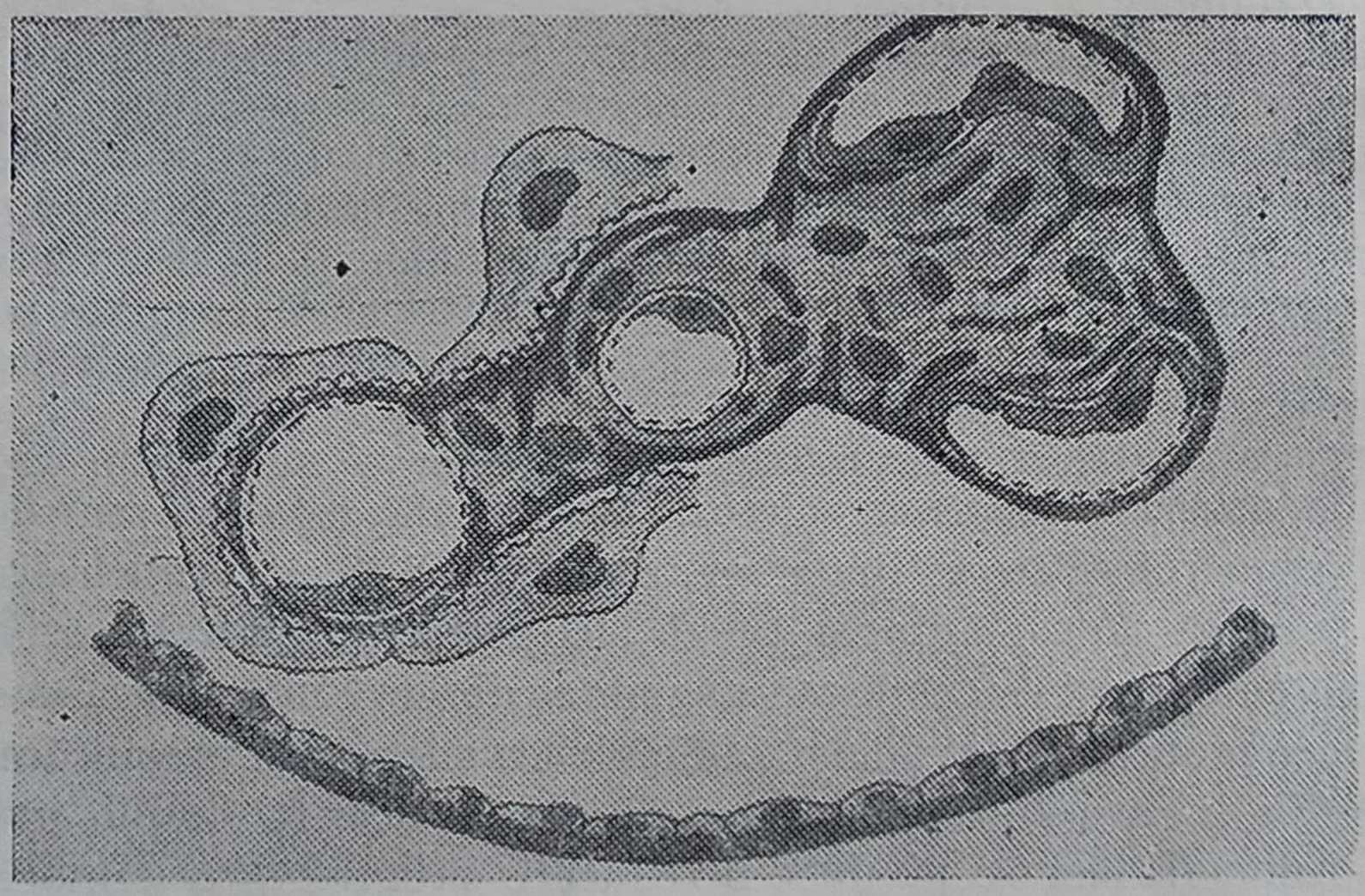


Fig. 3.15. — Glomerulonefrită lobulară acută, respectiv cronică, cu lărgire marcată, parțial nodulară, a mezangiului și îngustare parțială a spațiului intracapilar.

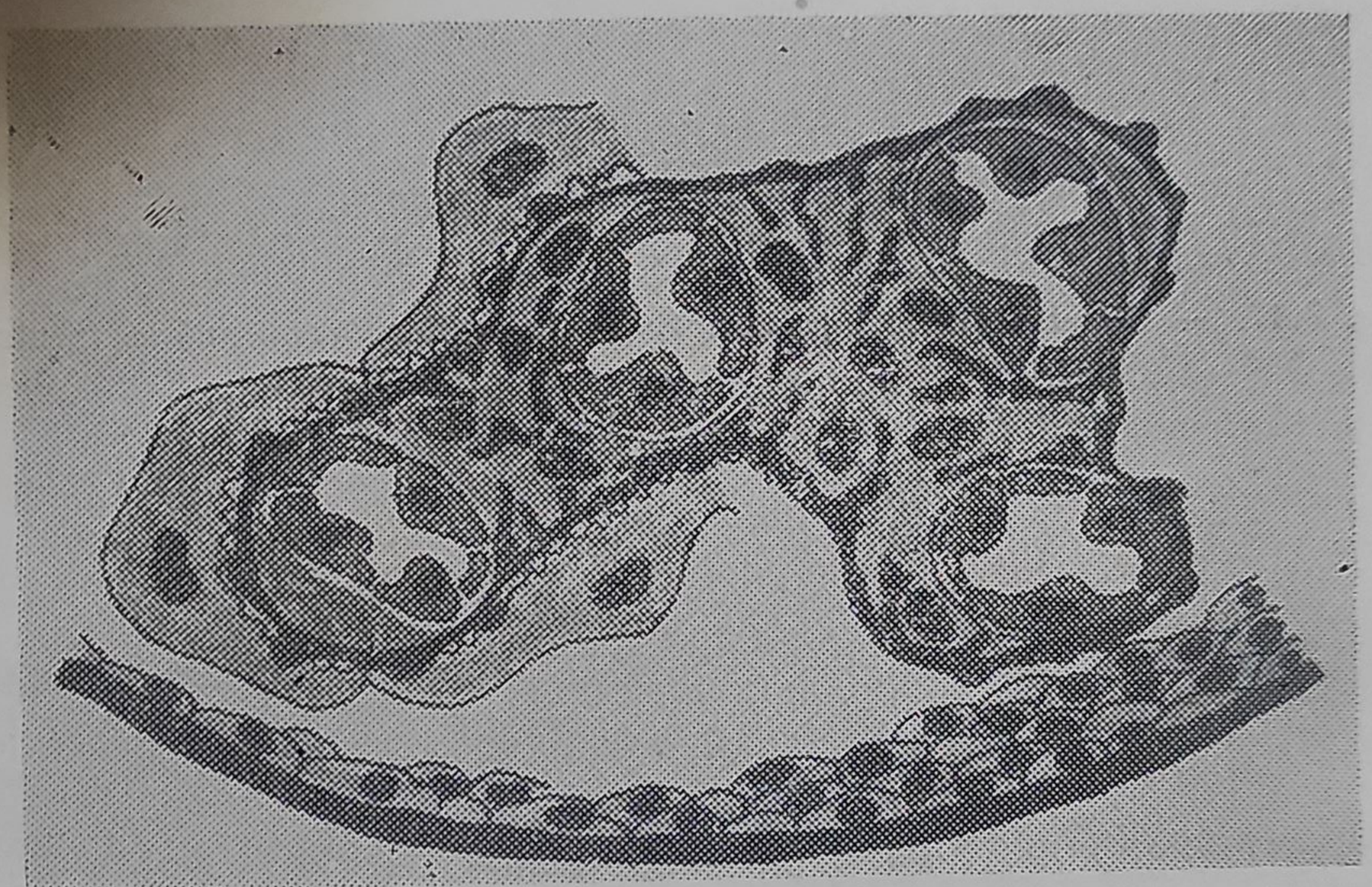


Fig. 3.16. — Glomerulonefrită extracapilară peracută, cu formarea de semilune ca urmare a proliferării epiteliilor capsulare extracapilare. Modificările capilare corespund celor din G. N. proliferativă (intracapilară) acută.

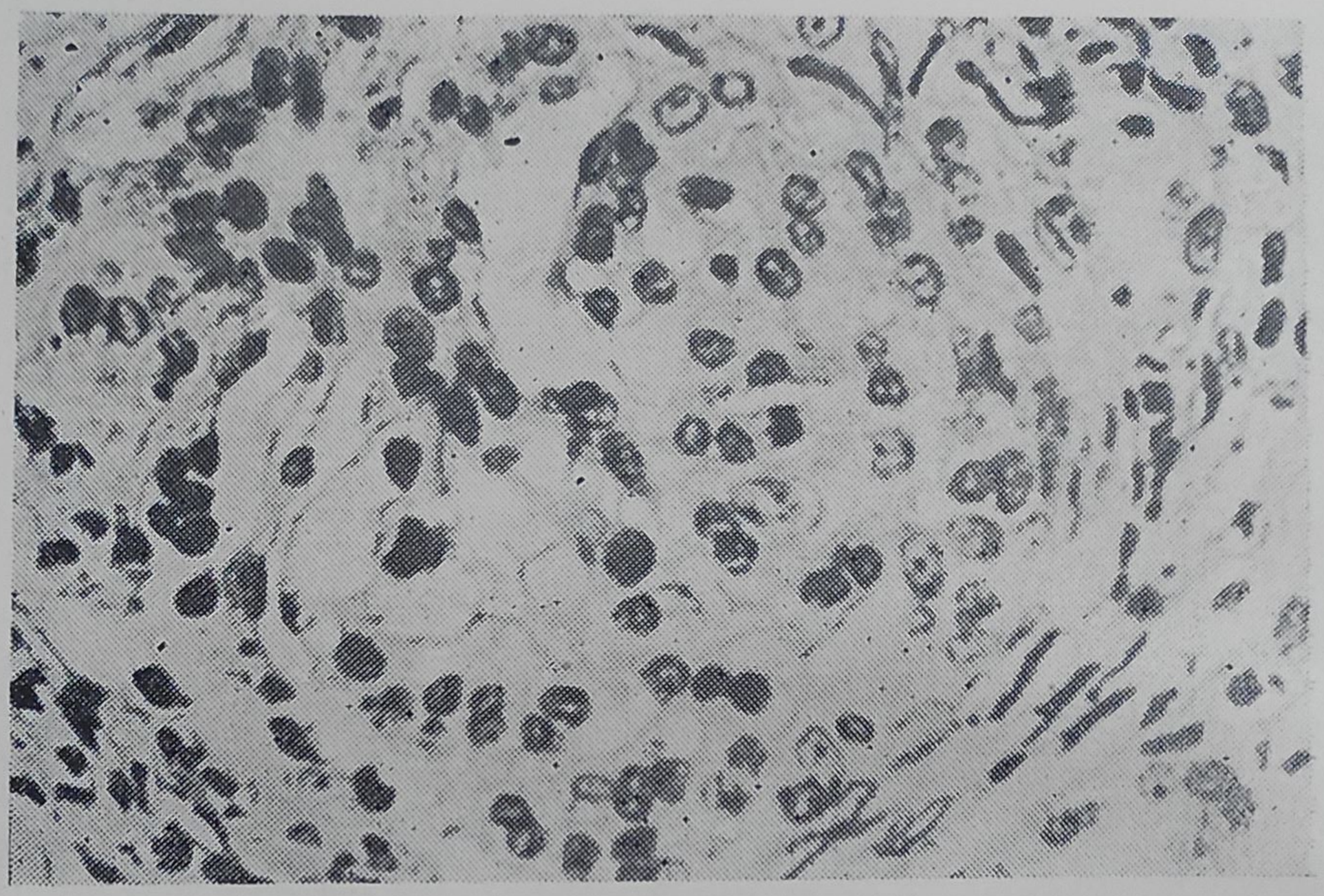


Fig. 3.17. — Glomerulonefrită proliferativă extracapilară. Semilună segmentară.

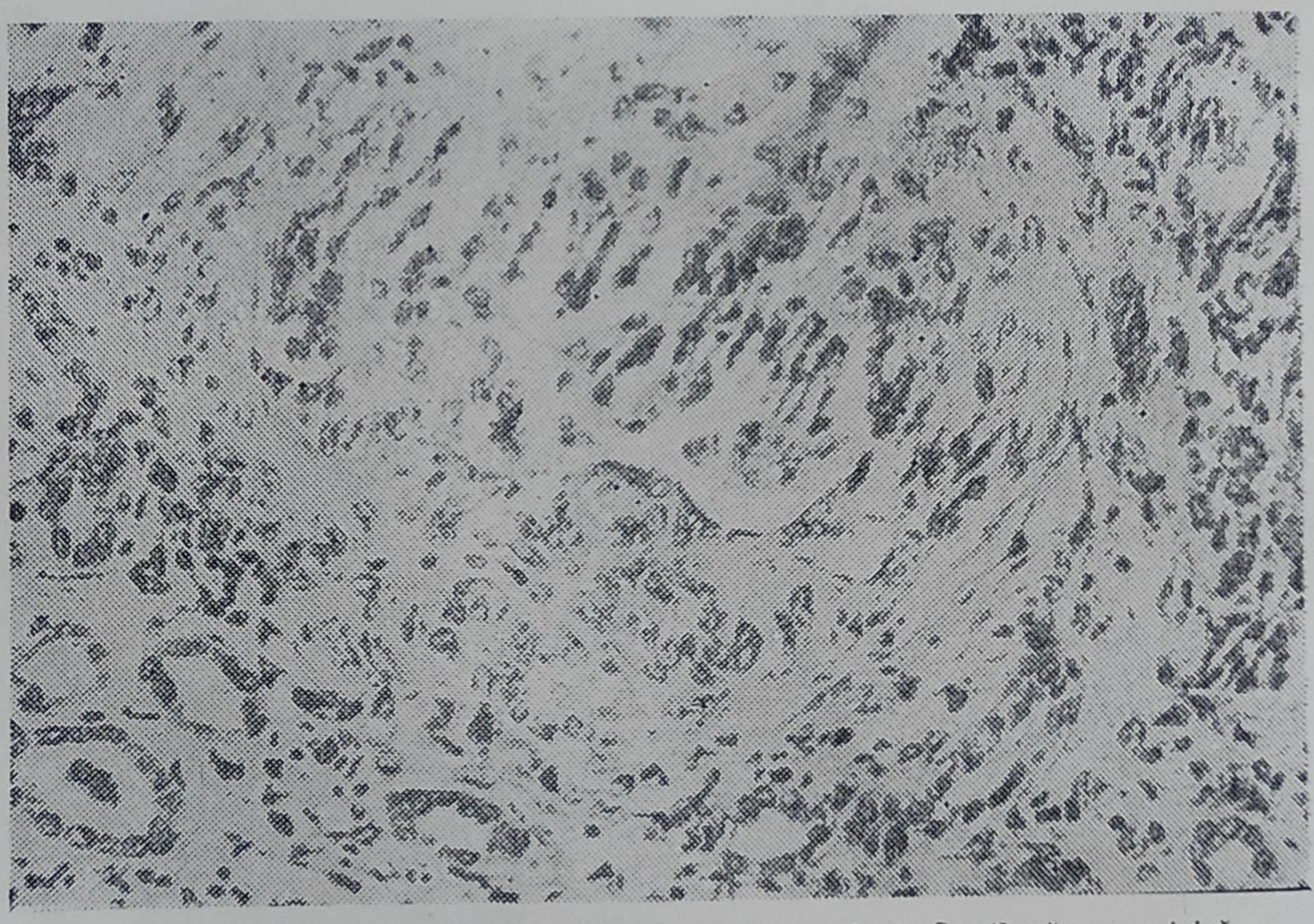


Fig. 3.18. — Glomerulonefrită proliferativă extracapilară. Semilună concentrică.

nuclei hipercromici și crenelați. O proprietate caracteristică a celulelor mezangiale active este tendința de a migra între celulele endoteliale și membrana bazală, creînd, pe coloranția PAS și impregnarea argentică, false imagini de dedublare a membranei bazale, așa cum se descriu uneori în glomerulonefrita membrano-proliferativă (Georgescu și colab., 1983).

Modificările capsulei glomerulare. Epiteliul parietal al capsulei glomerulare poate fi sediul unei hiperplazii reactive, limitate sau extinse la un număr mare de glomeruli. În diferite nefropatii glomerulare, celulele epiteliale hiperplaziate și hipertrofiate conțin incluziuni lipoproteice. Necroza epiteliului, metaplazia cilindrică sau papilară sînt modificări rareori întîlnite. Celulele epiteliale hiperplaziate, dispuse în straturi paralele, dau aspectul de „semilune", care pot obstrua, în parte sau în totalitate, spațiul de filtrare glomerulară (fig. 3.16, 3.17 și 3.18). Acumularea fibrinei în spațiul capsular este considerată ca o condiție premergătoare formării semilunelor. Majoritatea celulelor care constituie semilunele epiteliale sînt de origine epitelială capsulară și au proprietatea de fagocitoză și de transformare fibroblastică. În semilunele epiteliale se găsesc filamente de fibrină și material granular. Agregatele de celule epiteliale pot duce la formarea de structuri adenomatoide („tubulizarea" foiței parietale), frecvent acoperite de citoplasma podocitelor. Cu timpul, semilunele epiteliale evoluează către regresiune și/sau fibrozare, cu formarea unei rețele fibrilare de colagen. Leziunea poate fi reversibilă în absența unor depozite marcate de fibrină. Proliferarea epiteliului parietal, cu formarea semilunelor epiteliale, asociate cu afectarea unui mare număr de glomeruli constituie un aspect caracteristic al glomerulonefritei rapid progresive.

Sinechiile rezultă prin fuziunea membranei bazale a anselor capilare cu membrana bazală a capsulei Bowman. Depozitele de fibrină din spațiul capsular constituie o precondiție în formarea sinechiilor. Sinechiile se produc, de obicei, în informațiile exudative glomerulare și, ocazional, după leziuni trombotice sau necrotice ale capilarelor glomerulare.

Membrana bazală a capsulei glomerulare este deseori îngroșată și fragmentată. Îngroșarea protuberențială a capsulei, care are loc prin prezența unor mase de material eozinofil sau fibrinoid între membrana bazală și epiteliul parietal (*capsular drops*), este considerată drept un aspect caracteristic glomerulosclerozei diabetice. Depozite dense intramembranoase ale membranei bazale capsulare au fost semnalate în diverse forme anatomoclinice de glomerulonefrite primitive sau secundare, ca și în rinichiul transplantat (Ascher și colab., 1984).

Spațiul capsular. La biopsia renală se remarcă frecvent în spațiul de filtrare diferite materiale constituite din proteine, resturi de organite citoplasmatice sau fragmente din marginea „în perie" a tubului contort proximal. Prezența acestor elemente nu are semnificație patologică. Pe de altă parte însă, evidențierea de hematii, leucocite și fibrină în spațiul capsular are, de obicei, o semnificație patologică și însoțește manifestările lezionale glomerulare în diverse nefropatii. Spațiul de filtrare poate fi uneori mult lărgit prin colapsul ghemului capilar, ca de exemplu în pre-
eclampsie.

Bibliografie

ASSCHER A. E., MOFFAT D. B., SANDERS E. : *Farbatlas der Nephrologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984, p. 103.

BARAJAS L. : *The Ultrastructure of the Juxtaglomerular Apparatus*, J. Ultrastruct. Res., 1970, **33**, 116.

BENEDETTI E. L., MARINOZZI U. : *Sulla fine struttura del tessuto intercapillare nel glomerulo de Malphigi*, Fisiopat. Clin. Ter., 1958, **30**, 1.

BOHLE A., HERFARTH C. : *Zur Frage eines intrakapillaren Bindegewebes im Glomerulum der Niere des Menschen*, Virchows. Arch. Path. Anat., 1958, **331**, 573.

BRUN C., OLSEN S. : *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1981, p. 18.

DIXON F. J., FELDMAN J. D., VASQUEZ J. J. : *Experimental Glomerulonephritis*, J. Exp. Med., 1961, **113**, 899.

DUTZ H. : *Nierendiagnostik*, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1976, p. 277.

FARQUHAR M. G., PALADE G. E. : *Glomerular Permeability*, J. Exp. Med., 1961, **114**, 699.

FARQUHAR M. G., PALADE G. E. : *Functional Evidence for the Existence of a Third Cell Type in the Renal Glomerulus*, J. Cell. Biol., 1962, **13**, 55.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I. : *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 15—46.

GERMUTH F. G., SENTERFITT L. B., DREESMAN G. R. : *Immune Complex Disease. Experimental Acute and Chronic Glomerulonephritis*, John's Hopk. Med. J., 1972, **130**, 344.

HEPTINSTALL R. H. : *Pathology of the Kidney*, Little, Brown and Co., 1966, p. 235.

JONES D. B., MULLER C. B., MENEFEE M. : *The Cellular and Extracellular Morphology of the Glomerular Stalk*, Amer. J. Path., 1962, **41**, 373.

KRIZ W., SAKAI T. : *Morphological Aspects of Glomerular Function* in *Nephrology*, Davison A. M. (ed.), Baillière-Tindal, London, 1988, **I**, p. 3.

LATTA H., MAUNSBACH A. B., MADDEN S. C. : *The Centrolobular Region of the Glomerulus Studied by Electron Microscopy*, J. Ultrastruct. Res., 1960, **4**, 455.

MAURER S. M., FISH A. J., BLAU E. B., MICHAEL A. F. : *The Glomerular Mesangium*, J. Clint., Invest., 1972, **51**, 1092.

POLICARD A., COLLET A., GILTAIRE-RALYFE L. : *Recherches au microscope électronique sur la structure du glomérule rénal*, Arch. Anat. Morph. Exp., 1955, **44**, 1.

ROBERTSON D. M., MOORE R. H. : *Structure of Glomerular Axial Region in Normal and Nephrotic Rabbits*, Arch. Path., 1961, **72**, 331.

SCHILLINGS P. H. M., SCHUURMANS-STEKHOVEN J. H. : *Atlas of Glomerular Histopathology*, S. Karger, Basel, 1980, p. 1.

SEELIG H. P., SEELIG R. : *Das glomeruläre Mesangium : einige immunopathologische Aspekte*, Dtsch. Med. Wschr., 1974, **99**, 1262.

SUZUKI Y. : *An Electron Microscopy of the Renal Differentiation*, **II**, Glomerulus. Keio. J. Med., 1959, *8*, 129.

ULLRICH K. J. : *Niere, Hochdruck und Oedeme*, Holzgrave-Bräner, Frankfurt/Main, 1985, p. 12.

VERNIER R. L., BIRCH-ANDERSON A. : *Studies of the Human Kidney*, J. Ultrastruct. Res., 1963, **8**, 66.

ZIMMERMANN K. W. : *Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere*, Z. mikr.-anat. Forsch., 1929, **18**, 520.

ZOLLINGER H. Z., MIHATSCH M. J. : *Renal Pathology in Biopsy*, Springer Verlag, Berlin, 1978, p. 21.

4 Biopsia renală

I. Romoșan

„Oricît de importante sînt noile descoperiri și metode,
ele nu au valoare pînă nu sînt aplicate la bolnav"

W. B. Castle

Primele biopsii renale au fost efectuate pe cale chirurgicală în 1924 de Jungman, iar prin metoda percutanată de Alwall în 1923 și Ball în 1934. Printre primii care au realizat o puncție biopsică renală (PBR) au fost Crăciun și Mureșan în 1947. Perez-Ara (1950) a comunicat prima serie mai importantă de PBR, publicînd date asupra tehnicii și rezultatelor obținute. O utilizare largă PBR în practica nefrologică a fost însă posibilă numai după comunicarea, în 1950, a lucrărilor fundamentale ale lui Poul și Iversen și colab., care au dovedit că puncția renală este o metodă simplă și sigură. Iversen, alături de Brun, au contribuit între 1950—1955, prin demonstrații practice, la răspîndirea rapidă a metodei în mai multe centre de nefrologie din lume. Aportul lor a deschis noi orizonturi pentru cercetarea științifică a bolilor glomerulare și sindromului nefrotic, oferind informații în plus, pe care studiile morfologice efectuate la necropsie nu le puteau preciza, leziunile fiind de obicei avansate. Creșterea impresionantă a numărului de biopsii renale efectuate ulterior, precum și rezultatele obținute au stimulat extinderea metodei (Heptinstall, 1966 ; Kark, 1988).

Prin biopsia renală se poate urmări istoria naturală și evoluția sub tratament a diverselor nefropatii glomerulare. Examenului în microscopie optică i s-au adăugat ulterior tehnicile de microscopie electronică (Muehrke și colab., 1969) și imunofluorescență (Michael, 1964, 1966 ; Gell și Coombs, 1969 ; Dixon, 1969 ; Kark și Kaplan, 1967 ; Mellors și McCluskey, 1971), toate acestea fiind posibile o dată cu introducerea biopsiei renale în practica clinică curentă. PBR permite analiza leziunilor histologice *in vivo*, deosebit de utile mai ales atunci cînd investigațiile clinico-biologice nu pot preciza cadrul nosologic sau stadiul evolutiv al bolii.

Materialul obținut prin biopsie renală poate fi supus unei analize morfologice complete, biopsia renală poate fi efectuată sau repetată în orice etapă de evoluție a bolii, iar riscurile executării ei sînt minime (Schillings și Stekhoven, 1980). Rezultatele obținute duc la stabilirea diagnosticului și prognosticului, pe baza intensității, întinderii și tipului leziunal, precum și la orientarea corespunzătoare a terapiei.

Indicațiile biopsiei renale nu sînt precis codificate (tabelul nr. 4.1) Fiecare caz va fi apreciat în mod individual. Biopsia renală nu va fi efec-

tuată decît cu acordul bolnavului, care trebuie informat în legătură cu necesitatea acestei investigații pentru precizarea diagnosticului bolii sale, precum și pentru alegerea unui tratament adecvat.

Tabelul nr. 4.1

Indicațiile de principiu ale biopsiei renale (după Heptinstall, 1966; Pirani și colab., 1975; Spargo și colab., 1980; Glassock și Cohen, 1981; Glassock și colab., 1981; Cutler și Striker, 1983; Kark, 1988).

Suspiciunea unei nefropatii glomerulare :
— Proteinurie 3—5 g/24 de ore
— Sindrom nefrotic
Proteinuria asociată cu hematurie
Afectarea renală într-o boală sistemică :
— Colagenoze
— Vasculite
— Amiloidoză
Insuficiență renală acută de etiologie neprecizată sau cu evoluție prelungită (2—4 săptămîni)
Rejetul transplantării renale (acut, cronic sau reapariția nefropatiei originare)

Tehnica efectuării punctției biopsice renale percutane

Metoda originală, prin aspirație, a lui Iversen și Brun a suferit de-a lungul anilor numeroase modificări, în vederea creșterii performanței și scăderii riscurilor legate de efectuarea biopsiei. Acul de punctție există în prezent într-o gamă largă de modele, cele mai utilizate fiind acele Vim-Silverman-Franklin (utilizate cu succes din 1953 și în prezent), Menghini, Decrot-Montera și Travenol.

Efectuarea biopsiei renale percutane necesită, în primul rînd, o localizare precisă a rinichiului, al cărui contur se proiectează cu un creion dermatograf pe tegumentele lombare, pe baza unei urografii i.v. sau a unei radiografii renale simple. Posibilitatea realizării biopsiei sub vizualizare ecografică sau fluoroscopică (metoda Kark și Buenger, 1966) permite o precizie mult mai mare a localizării rinichiului (Zollinger și Mihatsch, 1978).

În mod normal, umbrele renale prezintă un diametru vertical de 11—14 cm și un diametru orizontal de 6—8 cm, hilul renal proiectîndu-se în dreptul celei de-a doua vertebre lombare (L_2), iar polul inferior sub coasta a 12-a, într-un triunghi anatomic format de coastă, marginea laterală a mușchiului sacrospinal și cea superioară a pătratului lombelor.

Locul de punctție se află în acest triunghi anatomic, la jumătatea distanței dintre conturul lateroinferior al parenchimului renal și polul inferior. Se preferă efectuarea PBR pe rinichiul stîng, care are o mobilitate respiratorie mai redusă.

În vederea punctției, bolnavul va fi spitalizat cu 24—48 de ore înainte și se vor determina : timpul de sîngerare, de coagulare, de protrombină și grupa sanguină. La pacienții anxioși se va administra un tranchilizant

(Diazepam 10 mg sau Hidroxizin 50 mg) cu 30—60 de minute înaintea punctiei.

Poziția bolnavului este în decubit ventral, cu un sac de nisip sub abdomen. După stabilirea locului de puncție și dezinfecția riguroasă a tegumentelor lombei stîngi cu tinctură de iod, se face o papulă intradermică cu xilină 1%, apoi se infiltrează cu un ac de anestezie rahidiană, progresiv, „strat cu strat", planurile anatomice pînă la capsula renală. La atingerea parenchimului renal se constată o rezistență specifică, iar acul prezintă oscilații sincrone cu mișcările respiratorii ale pacientului. Se apreciază astfel profunzimea rinichiului, apoi acul se retrage rapid. Se introduce apoi acul de puncție pe același traiect cu mandrenul-stilet, pînă cînd acul pătrunde 3—5 mm în parenchimul renal. Se retrage mandrenul-stilet și se introduce mandrenul dublu-lamelar de recoltare, care, o dată ajuns la nivelul parenchimului, se avansează printr-o mișcare fermă și rapidă în rinichi, cerîndu-se în prealabil bolnavului să rămînă în apnee. Se înaintează cu canula acului cîțiva milimetri peste mandren, retrăgîndu-se după aceea întregul instrument (Seymour și colab., 1971) (fig. 4.1).

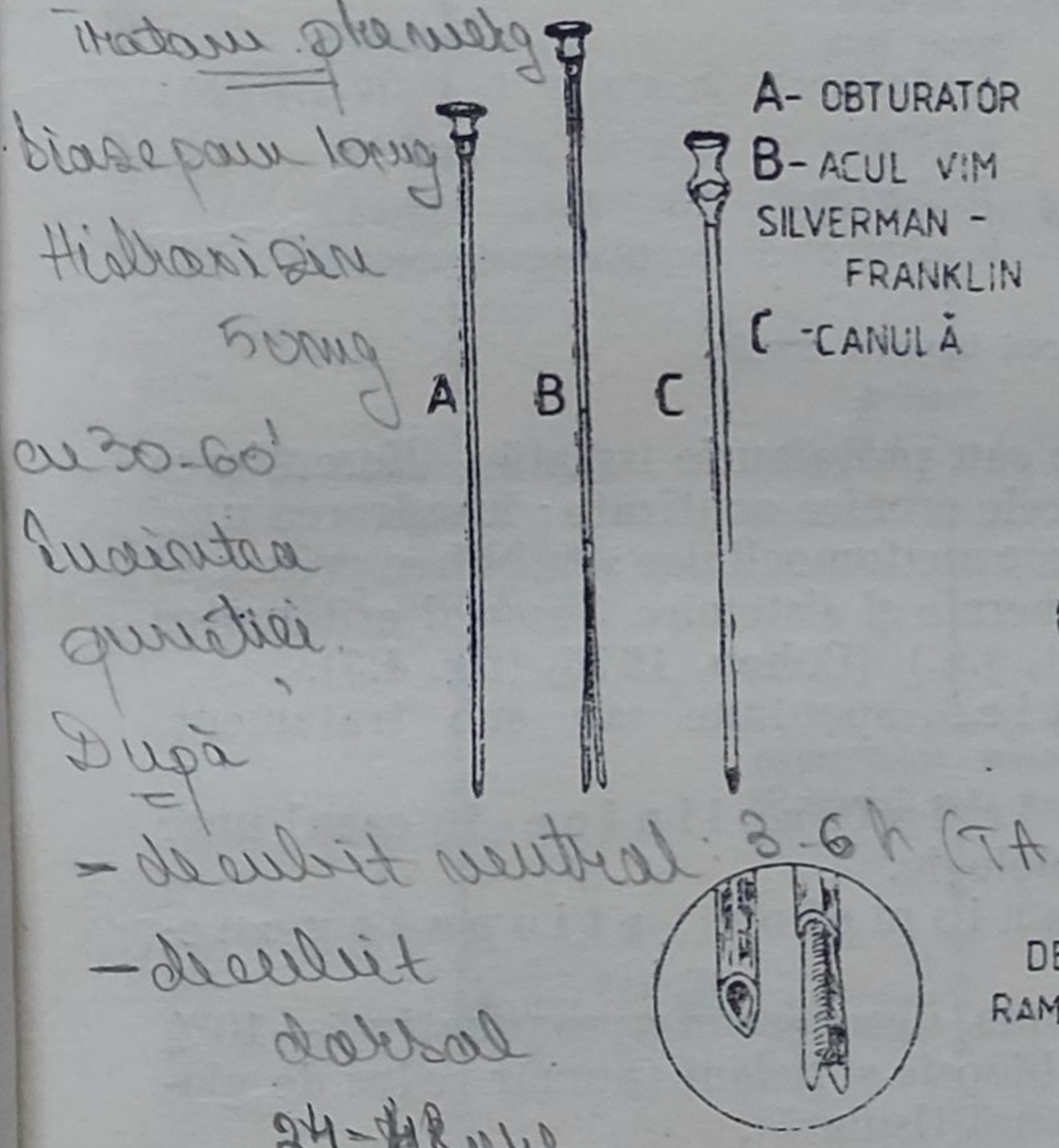


Fig. 4.1. — Locul de electie pentru biopsie și alte detalii tehnice.

Fragmentul de țesut renal obținut are, în general, 8—20 mm lungime și un diametru de 2 mm, avînd o culoare cenușie-roșcată și poate fi considerat interpretabil dacă conține la examenul histologic un număr de 10—15 glomeruli. Materialul biopsic va fi introdus într-un fixator adecvat pentru microscopia optică și electronică sau refrigerat pentru cercetarea în imunofluorescență (Brun și Olsen, 1981).

După biopsie, pacientul este menținut în repaus la pat timp de 24—48 de ore, dintre care primele 3—6 ore în decubit ventral. Se vor cerceta

(Diazepam 10 mg sau Hidroxizin 50 mg) cu 30—60 de minute înaintea punctiei.

Poziția bolnavului este în decubit ventral, cu un sac de nisip sub abdomen. După stabilirea locului de puncție și dezinfecția riguroasă a tegumentelor lombei stîngi cu tinctură de iod, se face o papulă intradermică cu xilină 1%, apoi se infiltrează cu un ac de anestezie rahidiană, progresiv, „strat cu strat", planurile anatomice pînă la capsula renală. La atingerea parenchimului renal se constată o rezistență specifică, iar acul prezintă oscilații sincrone cu mișcările respiratorii ale pacientului. Se apreciază astfel profunzimea rinichiului, apoi acul se retrage rapid. Se introduce apoi acul de puncție pe același traiect cu mandrenul-stilet, pînă cînd acul pătrunde 3—5 mm în parenchimul renal. Se retrage mandrenul-stilet și se introduce mandrenul dublu-lamelar de recoltare, care, o dată ajuns la nivelul parenchimului, se avansează printr-o mișcare fermă și rapidă în rinichi, cerîndu-se în prealabil bolnavului să rămînă în apnee. Se înaintează cu canula acului cîțiva milimetri peste mandren, retrăgîndu-se după aceea întregul instrument (Seymour și colab., 1971) (fig. 4.1).

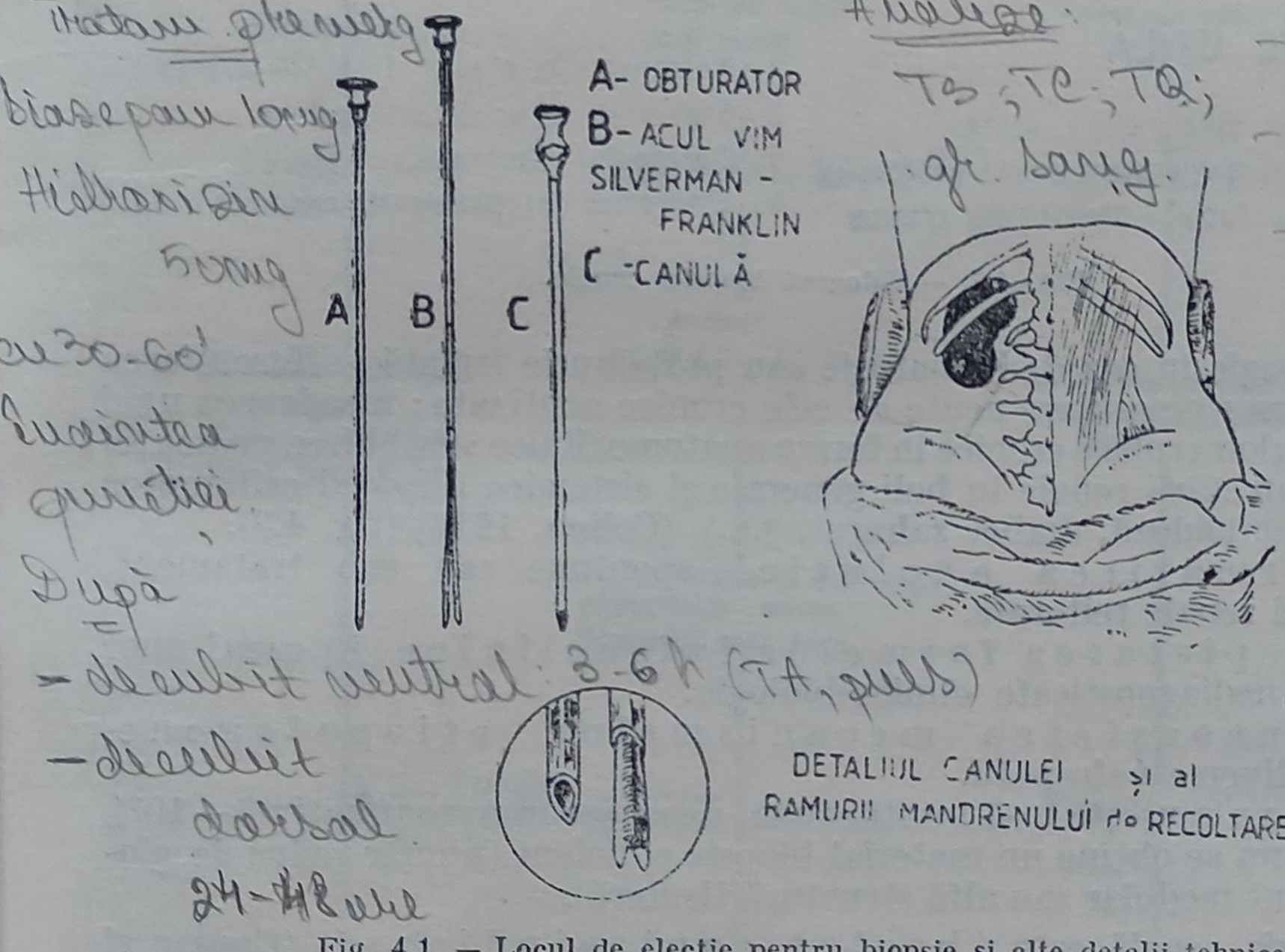


Fig. 4.1. — Locul de electie pentru biopsie și alte detalii tehnice.

Fragmentul de țesut renal obținut are, în general, 8—20 mm lungime și un diametru de 2 mm, avînd o culoare cenușie-roșcată și poate fi considerat interpretabil dacă conține la examenul histologic un număr de 10—15 glomeruli. Materialul biopsic va fi introdus într-un fixator adecvat pentru microscopia optică și electronică sau refrigerat pentru cercetarea în imunofluorescență (Brun și Olsen, 1981).

După biopsie, pacientul este menținut în repaus la pat timp de 24—48 de ore, dintre care primele 3—6 ore în decubit ventral. Se vor cerceta

(Diazepam 10 mg sau Hidroxizin 50 mg) cu 30—60 de minute înaintea punctiei.

Poziția bolnavului este în decubit ventral, cu un sac de nisip sub abdomen. După stabilirea locului de puncție și dezinfecția riguroasă a tegumentelor lombei stîngi cu tinctură de iod, se face o papulă intradermică cu xilină 1%, apoi se infiltrează cu un ac de anestezie rahidiană, progresiv, „strat cu strat", planurile anatomice pînă la capsula renală. La atingerea parenchimului renal se constată o rezistență specifică, iar acul prezintă oscilații sincrone cu mișcările respiratorii ale pacientului. Se apreciază astfel profunzimea rinichiului, apoi acul se retrage rapid. Se introduce apoi acul de puncție pe același traiect cu mandrenul-stilet, pînă cînd acul pătrunde 3—5 mm în parenchimul renal. Se retrage mandrenul-stilet și se introduce mandrenul dublu-lamelar de recoltare, care, o dată ajuns la nivelul parenchimului, se avansează printr-o mișcare fermă și rapidă în rinichi, cerîndu-se în prealabil bolnavului să rămînă în apnee. Se înaintează cu canula acului cîțiva milimetri peste mandren, retrăgîndu-se după aceea întregul instrument (Seymour și colab., 1971) (fig. 4.1).

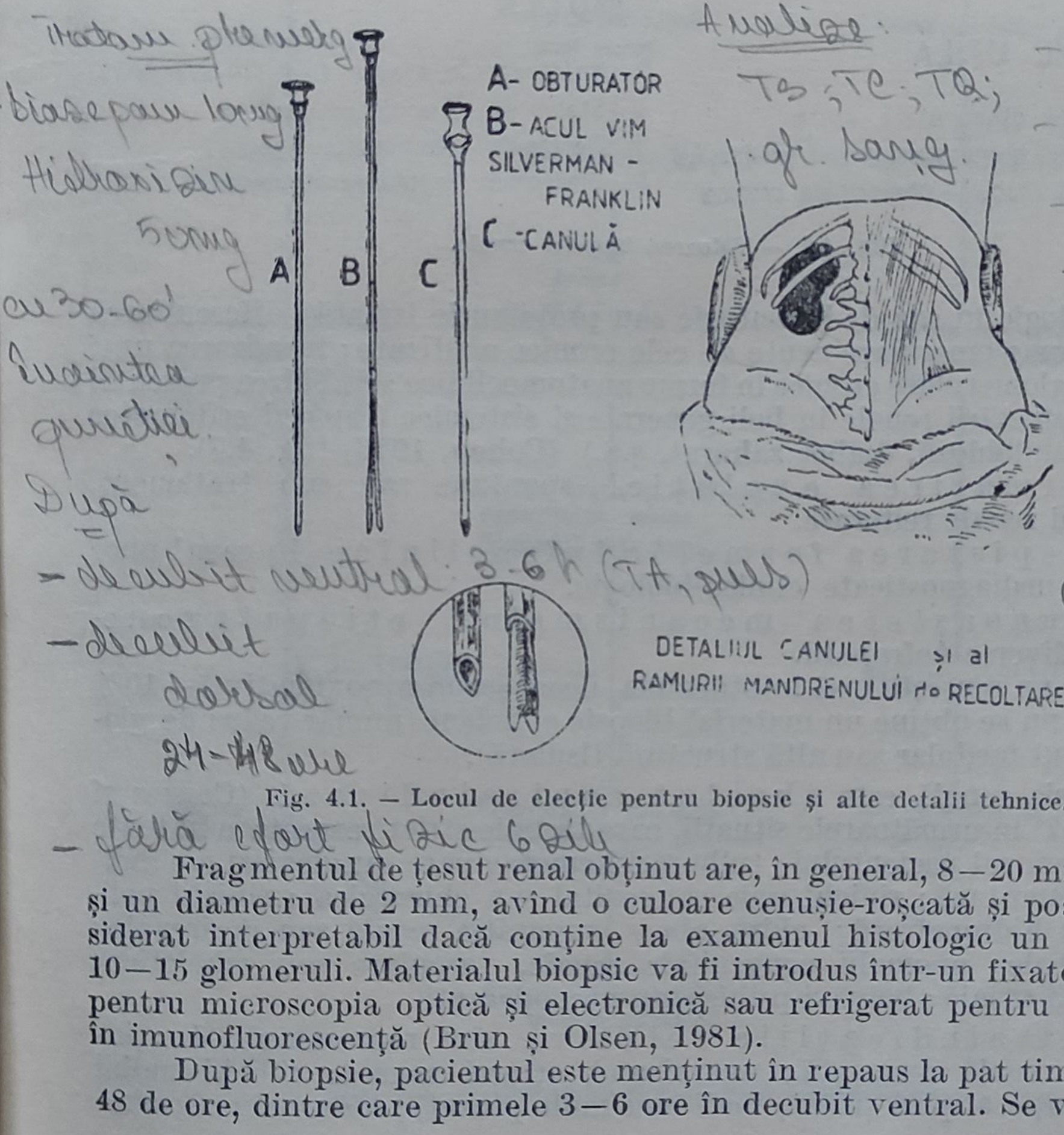


Fig. 4.1. — Locul de electie pentru biopsie și alte detalii tehnice.

Fragmentul de țesut renal obținut are, în general, 8—20 mm lungime și un diametru de 2 mm, avînd o culoare cenușie-roșcată și poate fi considerat interpretabil dacă conține la examenul histologic un număr de 10—15 glomeruli. Materialul biopsic va fi introdus într-un fixator adecvat pentru microscopia optică și electronică sau refrigerat pentru cercetarea în imunofluorescență (Brun și Olsen, 1981).

După biopsie, pacientul este menținut în repaus la pat timp de 24—48 de ore, dintre care primele 3—6 ore în decubit ventral. Se vor cerceta

frecvența pulsului și tensiunea arterială din oră în oră, în primele 3—6 ore. Pentru următoarele 6 zile se recomandă evitarea eforturilor fizice mari.

Biopsia renală prezintă numeroase **indicații** în patologia renală (Brun și Olsen, 1981) (fig. 4.2) :

a) P r e c i z a r e a d i a g n o s t i c u l u i, în majoritatea bolilor renale și mai ales în nefropatiile glomerulare difuze ; stabilirea substratului

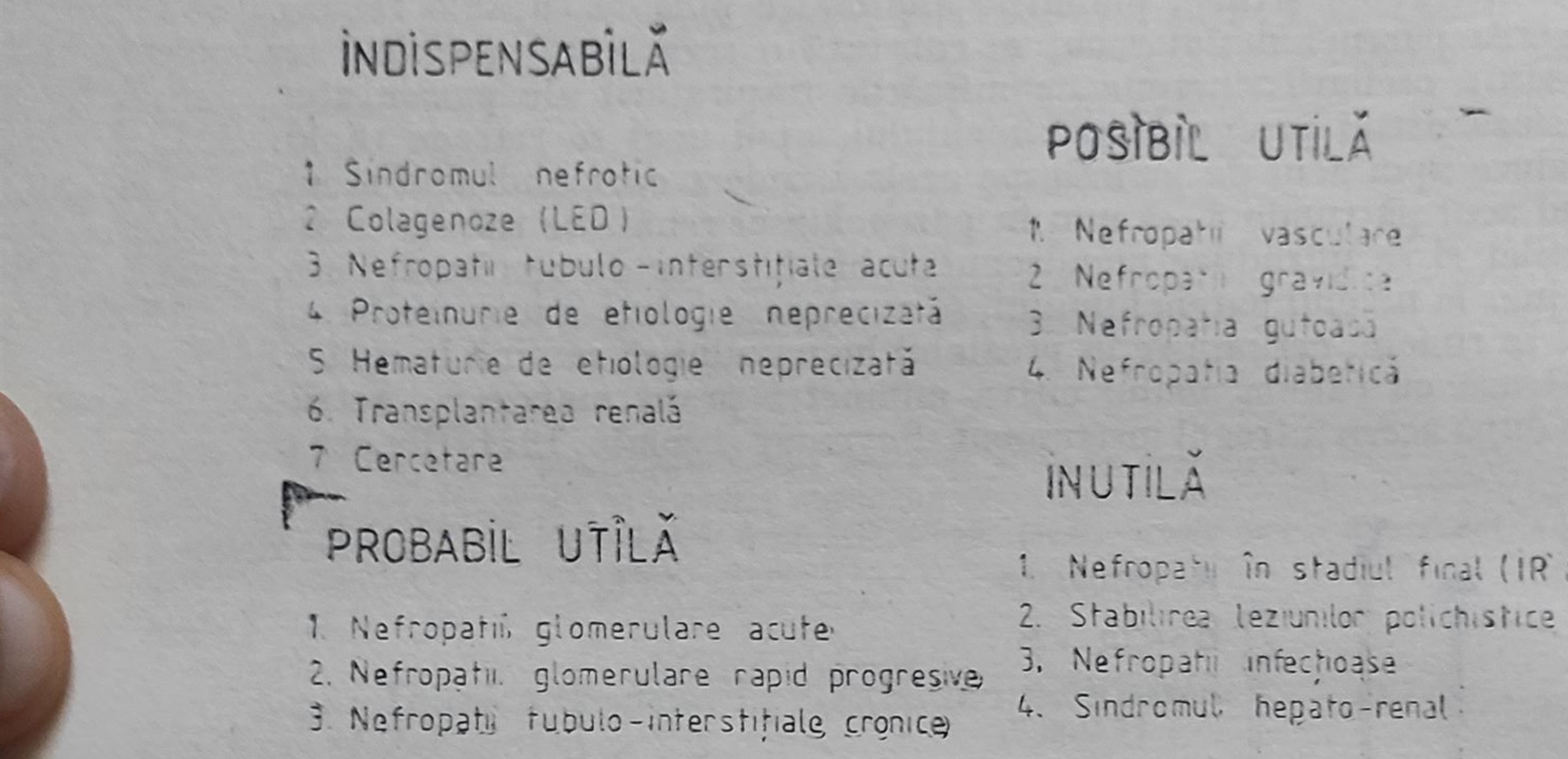


Fig. 4.2. — Valoarea biopsiei renale.

morfopatologic în caz de hematurie sau proteinurie izolată ; diferențierea nefropatiilor glomerulare acute de cele cronice acutizate ; încadrarea unei nefropatii glomerulare cronice în forme anatomoclinice ; stabilirea prezenței și tipului afectării renale în boli generale și sistemice (lupusul eritematos sistemic, amiloidoză, diabet zaharat, ș.a.) (Cohen, 1976) (fig. 4.3).

b) U r m ă r i r e a e v o l u ț i e i spontane sau sub tratament, prin biopsii renale reiterate.

c) D e p i s t a r e a f o r m e l o r i n f r a c l i n i c e în cazul unor nefropatii nediagnosticate clinico-biologic.

d) C u n o a ș t e r e a m e c a n i s m e l o r e t i o p a t o g e n e t i c e în diverse nefropatii.

PBR nu reușește însă întotdeauna, deoarece în aproximativ 5—10% din cazuri nu se obține un material biopsic suficient (număr redus de glomeruli, țesut medular sau altă structură tisulară).

Biopsia renală este a b s o l u t c o n t r a i n d i c a t ă (Couser și colab., 1982) în următoarele situații, care trebuie strict respectate în toate cazurile : refuzul pacientului ; tulburări hemoragipare sau devieri ale indicilor de hemostază ; rinichi unic congenital sau chirurgical ; rinichi polichistic sau hidronefroză ; chist, abces, supurație renală sau perirenală ; tumori renale ; anomalii congenitale renale, vasculare sau scheletice ; tuberculoză renală ; bolnavi psihici sau necooperanți.

C o n t r a i n d i c a ț i i l e r e l a t i v e sînt reprezentate de : insuficiența renală avansată ; anevrismul arterei renale ; rinichi mobil sau cu poziție atipică (rotat, înalt sau mult ptozat) ; hidronefroze ; obe-

zitate marcată; hipertensiune arterială cu diastolica de 110 mmHg sau hipotensiune arterială (pînă la normalizarea acestora); sarcină; anemie severă (numai după corectarea ei); hipopotasemia severă; edeme masive.

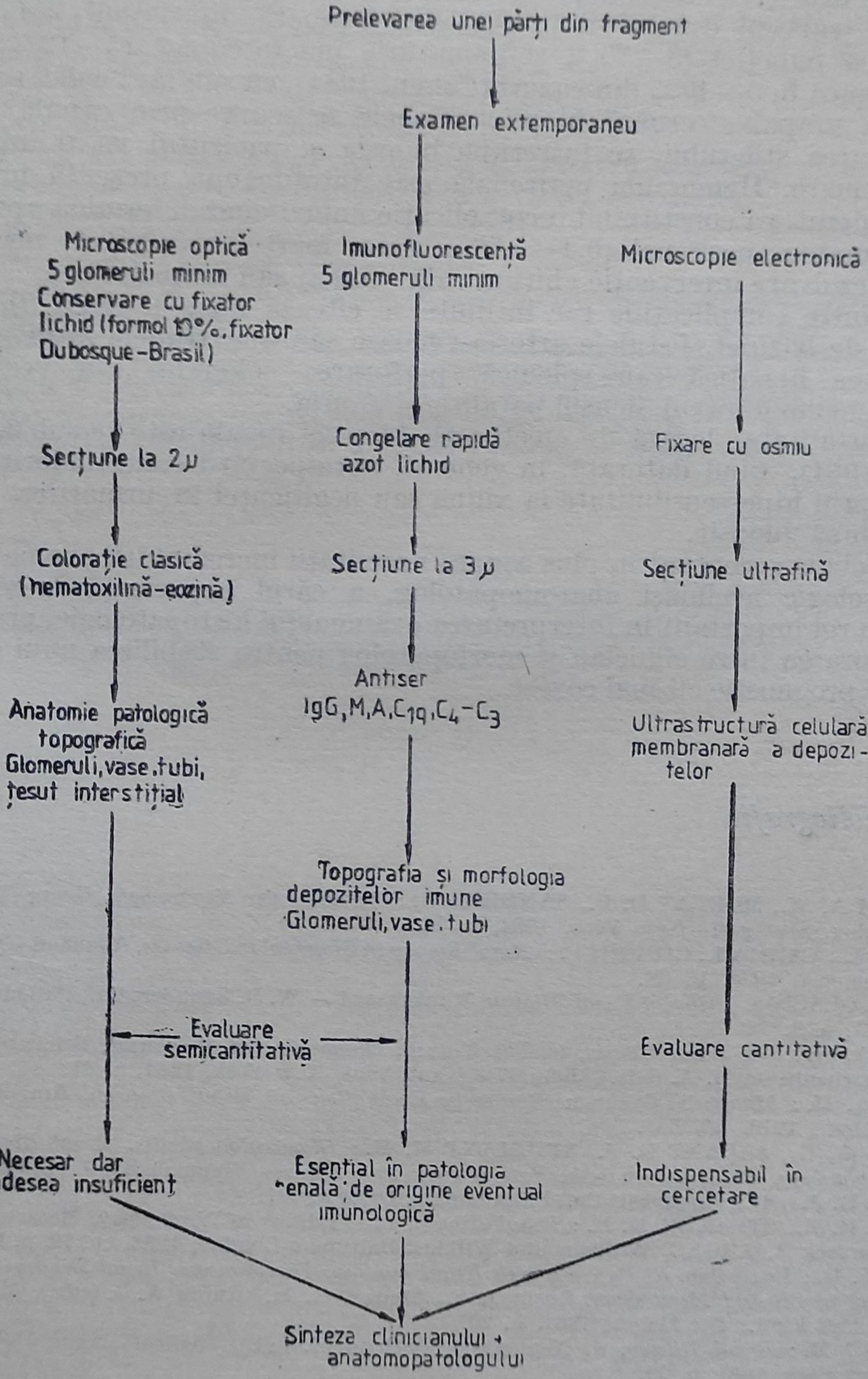


Fig. 4.3. — Protocolul analizei unei biopsii renale.

Incidente sau accidente. Dacă se respectă cu stricteţe indicaţiile şi contraindicaţiile efectuării biopsiei, accidentele şi complicaţiile sînt rare şi depind în mare măsură de experienţa celui care o efectuează. Se insistă asupra faptului că biopsia renală nu se învaţă pe cale autodidactică şi trebuie deprinsă într-un centru nefrologic specializat.

Pot surveni dureri vii în regiunea lombară, în timpul sau după efectuarea puncţiei (3—5%), şi hematurie macroscopică (5—12%) sau microscopică în 5—40% din cazuri (Cohen, 1984), cu sau fără colici renale. Dacă, în timpul efectuării biopsiei, sîngele se scurge prin canulă după îndepărtarea stiletului, se întrerupe biopsia şi pacientul va fi urmărit în continuare. Hemoragia perirenală este întotdeauna prezentă într-un grad moderat, ea constituind o complicaţie numai cînd determină apariţia unui hematom perirenal (0,4—0,7%), care, foarte rar (0,1%), necesită pentru rezolvare intervenţie chirurgicală (drenaj sau nefrectomie).

Printre complicaţiile rar întîlnite se citează abcesul renal (0,2%), ruptura de bazinet, fistulele arterio-venoase sau anevrismele intrarenale, dilacerarea hepatică sau splenică, perforarea colonului sau veziculei biliare, pneumotoraxul, ileusul paralitic şi anuria.

Mortalitatea legată de efectuarea biopsiei renale este de sub 0,15% (Field, 1981), fiind datorată, în general, nerespectării contraindicaţiilor, şocului prin hipersensibilitate la xilină sau neglijenţei în urmărirea unor cazuri după biopsie.

Trebuie accentuat în plus asupra necesităţii încredinţării examenului histopatologic aceluiaşi anatomopatolog, a cărui experienţă crescîndă joacă un rol important în interpretarea examenului histopatologic, precum şi colaborarea între clinician şi morfopatolog pentru stabilirea unui diagnostic şi prognostic cît mai corect.

Bibliografie

ASSCHER A. W., MOFFAT D. B., SANDERS E. : *Farbatlas der Nephrologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart—New York, 1984, p. 76.

BEREGI E., VARGA I., GÖMÖRI P. : *Renal Biopsy in Glomerular Diseases*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1978, p. 26.

BRUN C., OLSEN S. : *Atlas of Renal Biopsy*, Munksgaard — W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p. 9.

COHEN A. H. : *The Renal Biopsy*, în *The Kidney. Diagnosis and Treatment*, Bricker N. S., Kirschenbaum M. A. (eds.), John Wiley and Sons, New York, 1984, p. 81.

COHEN A. H. : *Manson's Trichrome Stains in Evaluation of Renal Biopsies*, Am. J. Clin. Pathol., 1976, **65**, 631.

COUSER W. G., SALANT D. J., STILMANT M. M. : *Glomerulonephritis. Renal Biopsy*, în *Nephrology. An Approach to the Patient with Renal Disease*, Flamenbaum J. B., Hamburger R. J. (eds.), Lippincott Co., Philadelphia, 1982, p. 299.

CUTLER R. E., STRIKER G. E. : *Renal Biopsy*, în *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore-London, 1983, ch. 79, p. 10—14.

FIELD K. B. : *Evaluation of Patients with Renal Disease. Percutaneous Renal Biopsy*, în *Manual of Clinical Nephrology*, Cheig J. S., Stenzel K. H., Rubin A. L. (eds.), Martinus Nijhoff Publ., The Hague, 1981, p. 20.

FORLAND M. : *Renal Biopsy*, în *Nephrology*, Forland M. (ed.), Medical Exam. Publ. Co., New York, 1983, p. 60.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H. : *Secondary Glomerular Disease*, în *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd ed., p. 1493—1570.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., BENNETT C. M. : *Primary Glomerular Disease*, in *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. E. (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd ed., p. 1351—1492.

HEPTINSTALL R. H. : *Pathology of the Kidney*, Little, Brown and Co. Boston, 1966, p. 355.

KARK R. M. : *Renal Biopsy and the Modern Era*, in *The Nephrotic Syndrome*, Cameron J. S., Glassock R. J. (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 2, p. 57.

IVERSEN P., BRUN C. : *Aspiration Biopsy of the Kidney*, Am. J. Med., 1951, **11**, 324—330.

McCLUSKEY R. T. : *The Value of Immunofluorescence in the Study of Human Renal Disease*, J. Exp. Med., 1971, **134**, 242.

MUEHRCKE R. C., MANDALL A. K., GOTOFF S. P., ISAACS, E. W., VOLINI F. I. : *The Clinical Value of Electron Microscopy in Renal Disease*, Archs. Intern. Med., 1969, **124**, 170.

PEREZ-ARA A. : *La biopsia punctural del ricon no megalico consideraciones generales y aportacion de un noevo metodo*. Bol. Liga Contra El Cancer, 1950, **25**, 121.

PIRANI C. L., SOLINAS-MADRIGAL L., KOSS M. : *Evaluation of Percutaneous Renal Biopsies*, in *Kidney Pathology Decennal 1966—1975*, Sommer S. C. (ed.), Appleton Century Croefts, New York, 1975, p. 108.

SCHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S. : *Atlas of Glomerular Histopathology*, S. Karger, Basel, 1980, p. VII.

SEYMOUR A. E., SPARGO B. H., PENSKA R. : *Contributions of Renal Biopsy Studies to the Understanding of Diseases.*, Am. J. Pathol., 1971, **65**, 550.

SPARGO B. H., SEYMOUR A. E., ORDONEZ M. G. : *Renal Biopsy Pathology with Diagnostic and Therapeutic Implications*, New York, Wiley, 1980, p. 112.

ZOLLINER H. U., MIHATSCH M. J. : *Renal Pathology in Biopsy*, Springer Verlag, Berlin, 1978, p. 21.

5 Explorarea funcțională renală în sindromul nefrotic

O. Golea, I. Romoșan

Explorarea funcțională renală se bazează pe datele de fiziologie, domeniu în care în ultimele două decenii s-au înregistrat numeroase progrese.

Investigarea funcțiilor renale în sindromul nefrotic este complexă și laborioasă, dar în practică se utilizează în prezent un număr relativ redus de probe, care oferă, totuși, criterii utile și suficiente pentru precizarea diagnosticului funcțional renal. Datorită interdependenței funcționale glomerulotubulare, pentru diagnosticul funcțional glomerular sînt necesare atît probe care explorează funcțiile glomerulare, cît și unele probe care se adresează funcțiilor tubulare (Smith, 1957).

Datele necesare pentru explorarea funcțiilor renale în practica clinică curentă sînt reprezentate de :

a) determinarea substanțelor azotate în sînge (uree, creatinină și acid uric) ;

b) clearence-ul ureei și creatininei endogene ;

c) măsurarea fluxului plasmatic renal ;

d) alte probe funcționale renale (capacitatea maximă de reabsorbție tubulară și capacitatea de acidifiere a urinii) (Kassirer, 1971).

a) Determinarea substanțelor azotate în sînge

Determinarea ureei serice este considerată drept testul cel mai comun de apreciere a funcției renale, dar trebuie subliniat de la început faptul că ureea serică nu reflectă suficient de precis valoarea funcției renale. Concentrația ureei sanguine depinde în foarte mare măsură de producția endogenă a acesteia în cursul metabolismului azotat, de aportul alimentar proteic și de rata excreției urinare, care este variabilă în funcție de ingestia lichidiană și volumul diurezei (Kassirer și Gennari, 1979).

În mod normal, ureea variază între 20—40 mg% *. La copii, în timpul sarcinii și în unele afecțiuni hepatice, concentrația ureei este mai mică, fiind apropiată de limita inferioară a normalului.

Scăderea filtrației glomerulare (FG) duce la creșterea concentrației serice a ureei și creatininei, deoarece FG reprezintă mecanismul principal de excreție a acestor substanțe. În cazul în care funcția renală devine deficitară, există însă o perioadă, de durată variabilă, în care scăderea

* În sistemul internațional (SI) : 3,32—6,64 mmol/l.

progresivă a FG nu se însoțește de creșterea semnificativă a ureei sanguine. Chiar cînd FG ajunge la 50% din valoarea sa normală, ureea sanguină poate fi încă în limite apropiate de cele normale (35—50 mg%) și numai o diminuare și mai accentuată a FG poate duce la creșterea ei (fig. 5.1).

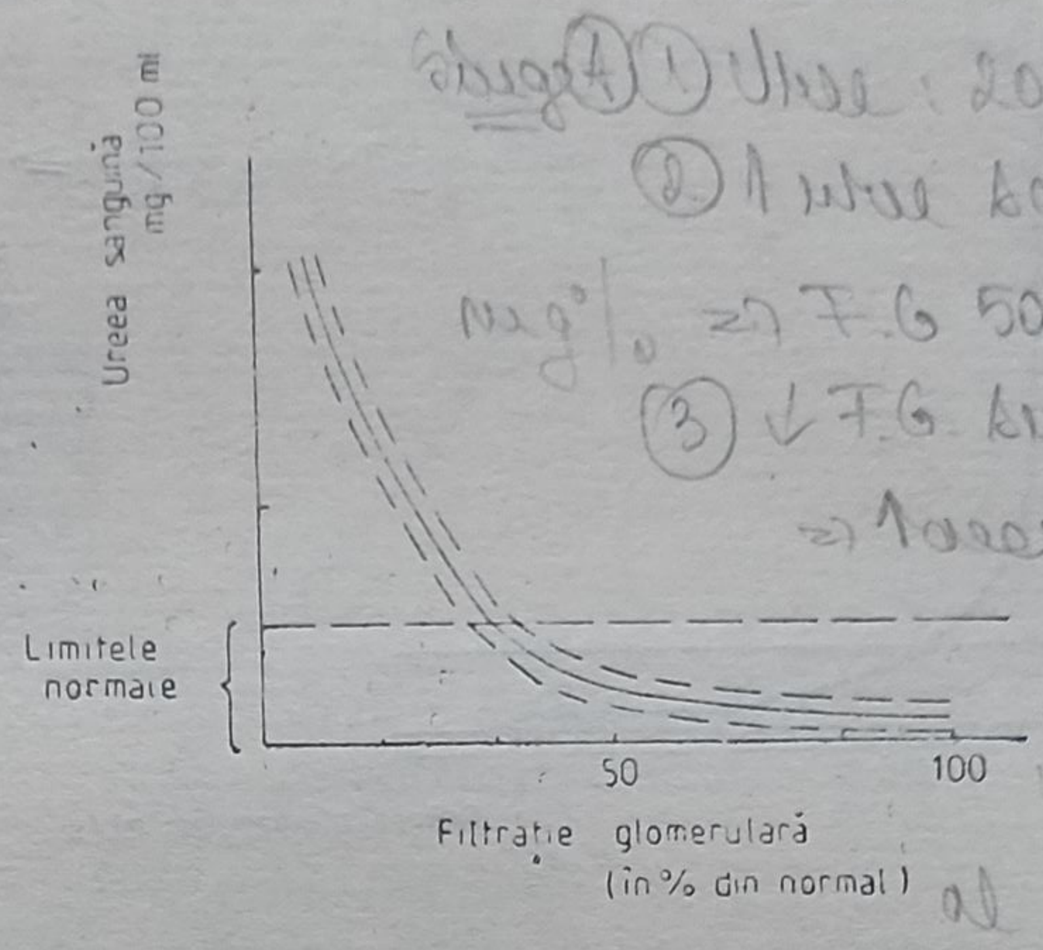


Fig. 5.1. — Corelația dintre nivelul ureei sanguine și filtrația glomerulară. Liniile întrerupte indică variațiile curbei la diferiți bolnavi.

În stadiile incipiente ale insuficienței renale, o uree serică normală nu exclude un deficit funcțional renal (ureea este un „martor infidel" al insuficienței renale).

Spre deosebire de ureea sanguină, *concentrația creatininei serice* este foarte puțin influențată de factorii extrarenali (aport proteic, catabolism endogen, hidratare). Creatininemia permite astfel o apreciere mult mai corectă a funcției renale. Valorile normale ale creatininei serice sînt cuprinse între 0,6 și 1,3 mg% (80—110 μmol/l), fiind dependente de masa musculară și de sex (mai scăzute la femei : 0,6—1,1 mg%). Concentrația serică a creatininei permite o evaluare aproximativă a deficitului funcției renale (Björnson, 1979), (tabelul nr. 5.1).

Tabelul nr. 5.1

Evaluarea alterării funcționale renale în raport cu concentrația serică a creatininei

CREATININA SERICĂ	PROCENTUL FUNCȚIEI RENALE (FAȚĂ DE VALOAREA NORMALĂ)
1,3—3 mg%	50%
1,3—2,5 mg%	25—50%
2,5—10 mg%	10—25%
10 mg%	10%

În momentul în care FG ajunge la valori mult scăzute (10—20 ml/min), o foarte ușoară scădere suplimentară a FG, datorată de obicei unui factor extrarenal (deshidratare, hemoragie, insuficiență cardiacă), are drept urmare creșteri considerabile atît ale valorilor creatininei, cît, mai ales, ale ureii serice (fig. 5.2).

În privința *acidului uric* (normal : 3—6,5 mg% sau 50—81 μmol/l), este cunoscut faptul că valorile sale cresc în cursul insuficienței renale o dată cu cele ale ureii și creatininei serice. S-a considerat în trecut că,

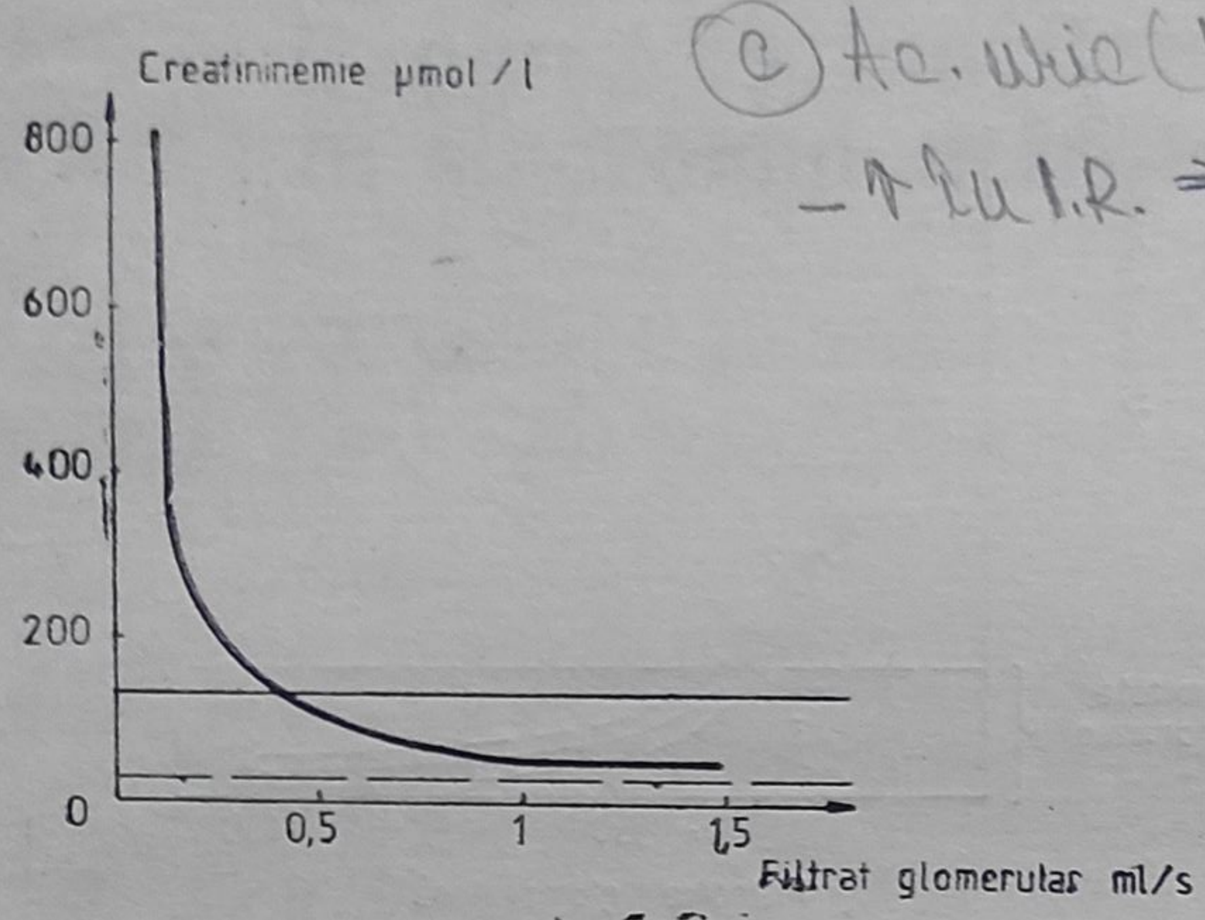


Fig. 5.2. — Cantitatea de creatinină eliminată în 24 h în urină este constantă, oricare ar fi nivelul funcției renale : clearence-ul creatininei variază cu inversul creatininemiei, a cărei curbă este hiperbolică. Linia paralelă a abscisei reprezintă limita superioară a normalului.

în insuficiența renală, acidul uric crește mai precoce decît ureea sanguină fapt care nu a fost confirmat. Pe de altă parte, o hiperuricemie poate fi întîlnită chiar cînd funcția renală este păstrată (în caz de gută primitivă sau secundară).

b) Clearance-ul ureei și al creatininei endogene (Cl_{ureei} și C_{cr})

Au o largă utilizare practică în determinarea filtrației glomerulare. Cl_{ureei} (valori normale = 60 — 100 ml/min) * prezintă totuși unele dezavantaje, fiind considerabil mai mic decît rata filtrației glomerulare renale. Aceasta se explică prin faptul că o mare parte din ureea filtrată este reabsorbită tubular, iar acesastă reabsorbție este cu atît mai mare cu cît debitul urinar este mai mic. Cl_{cr} s-a dovedit a fi un test deosebit de valoros și suficient pentru aprecierea clinică a FG. Acest fapt este determinat de valoarea constantă a producției și a nivelului seric al creatininei, precum și de lipsa de dependență a excreției sale de fluxul urinar, spre deosebire de uree. În mod normal, valoarea Cl_{cr} este de 100—150 ml/min la bărbați și 85—120 ml/min la femei ** și scade o dată cu înaintarea în vîrstă. Se apreciază că, după vîrsta de 70 de ani, FG poate scădea pînă la 50% din normal, în absența unor leziuni reno-urinare.

Valori ale Cl_{cr} sub 80 ml/min indică cu certitudine prezența unei insuficiențe renale (fig. 5.3).

Pentru determinarea mai exactă a FG este necesară efectuarea altor probe de clearence, dintre care metoda de referință este considerată c l e a r e n c e - u l c u i n u l i n ă, rezervat studiilor de cercetare științifică (Brod și Sterzel, 1978).

* După SI valoarea normală a Cl_{uree} este de 1,0—1,7 ml/s.

** După SI valoarea normală a Cl_{cr} este de 1,3—2,8 ml/s.

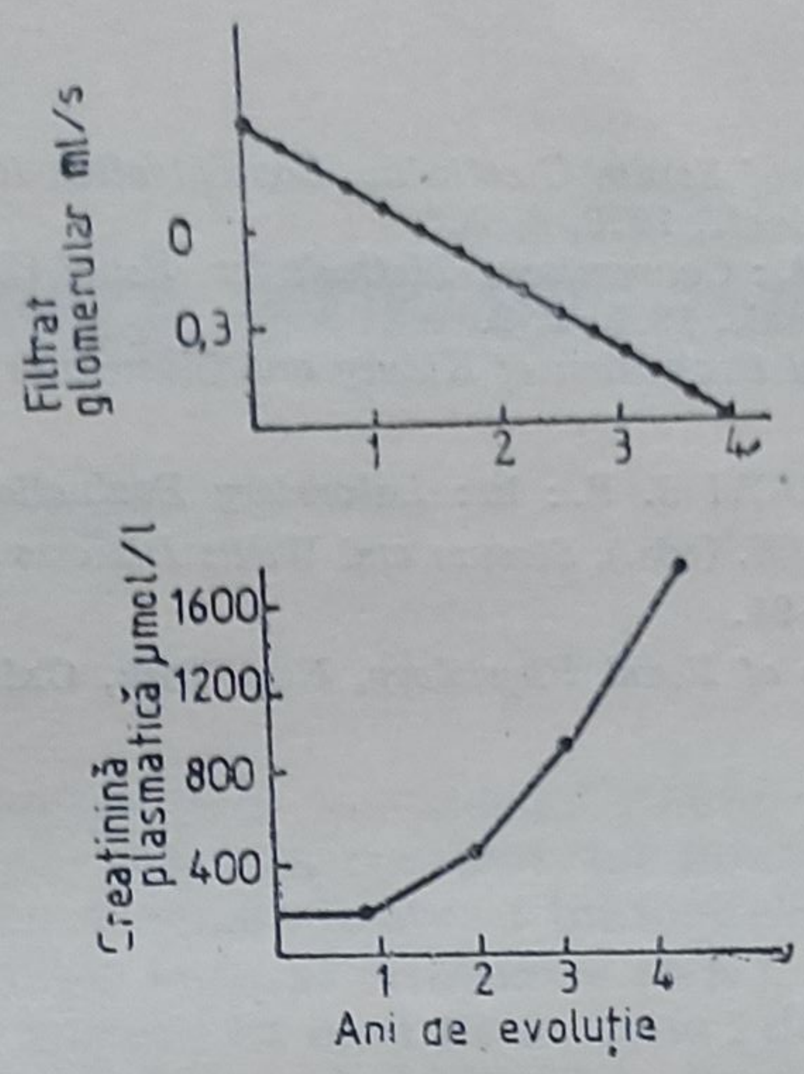


Fig. 5.3. — Evaluarea deficitului progresiv al funcției renale în cursul IRC.

c) Măsurarea fluxului plasmatic renal (FPR) și a fracției de filtrare (FF)

Măsurarea FPR se face prin determinarea Cl_{PAH} (valori normale = $= 600 \pm 130$ ml/min), cu condiția determinării la concentrații plasmatice joase (sub 5 mg%). Inconvenientul practic major constă în faptul că este o metodă de determinare laborioasă, iar în cursul insuficienței renale, valorile obținute sînt mult mai reduse decît valoarea reală a fluxului plasmatic renal (FPR).

Fracția de filtrare (FF) reprezintă raportul dintre FG și FPR (valori normale $20 \pm 2\%$ sau 0,20). Valori ale FF sub 0,14 reprezintă un semn care indică foarte probabil o leziune glomerulară. FF aduce totuși puține informații, deoarece în majoritatea cazurilor FG este modificată proporțional cu FPR (Brod și Sterzel, 1978).

d) Alte probe funcționale renale

În anumite cazuri este necesară efectuarea altor probe funcționale care pot evidenția deficitul parțial al unor funcții tubulare : capacitatea maximă de reabsorbție tubulară sau de secreție tubulară (Tm_G), capacitatea de acidifiere a urinii (testul de încărcare cu clorură de amoniu), excreția aminoacizilor ș.a.

Bibliografie

BJORMSSOM T. S.: *Use of Serum Creatinine Concentration to Determine Renal Function*, Classical Pharmacokinet., 1979, 4, 200.

BROD J., STERZEL R. B.: *Conventional Methods for Renal Clearence Measurement Used in Man*, Contrib. Nephrol., 1978, 2, 9.

KASSIRER J. P.: *Clinical Evaluation of Kidney and Glomerular Function*, N. Engl. J. Med. 1971, 285, 365.

KASSIRER J. P., GEMMARI J. F.: in: *Laboratory Evaluation of Renal Function*, Earley L. E., Gottschalk C. W. (eds.), *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, Boston, Little Brown, 1979, p. 41—91.

SMITH H. W.: *Principles of Renal Physiology*, New York, Oxford University Press, 1957, p. 25—35.

6 Patogeneza leziunilor renale

M. Voiculescu

Leziunile renale se produc prin mecanisme imune și neimune. Mecanismele *imune* recunosc participarea complexelor imune (CI), a anticorpilor citotoxici, a limfocitelor T sensibilizate, a limfocitelor cu acțiune mediată anticorpic și a limfocitelor natural citotoxice (NK). Mecanismele *neimune* sînt mai numeroase și variate ca mod de acțiune : defecte congenitale sau dobîndite ale metabolismului carbohidraților, lipidic sau proteic, factori fizici hemodinamici, chimici, infecțioși, procesul de îmbătrînire etc. (Baldwin, 1983 ; Klahr și colab., 1988). Cele două categorii de mecanisme acționează intricat, cu o pondere variabilă în raport cu cauza și vechimea bolii. Astfel, leziunile glomerulare inițiate de factori chimici sau infecțioși sînt agravate de răspunsul imun și invers, leziunile glomerulare provocate de reactanții imuni evoluează defavorabil sub acțiunea factorilor neimuni (Brenner și colab., 1982). În ultimă instanță, ambele mecanisme afectează, printre altele, capacitatea de filtrare discriminativă glomerulară a proteinelor. Glomerulopatiile produc proteinurii care cuprind și domeniul sindromului nefrotic, în timp ce bolile tubulo-interstițiale generează proteinurii de maximum 1,5—2 g/zi.

6.1. *Mecanismele imune*

Mecanismele imune sînt arbitrar împărțite în raport cu tipul reactanților imuni, în u m o r a l e și c e l u l a r e . Mecanismele u m o r a l e au ca protagoniști complexele imune (CI) și anticorpii citotoxici (AC). *Complexele imune* (CI) acționează direct și/sau mediat, prin diverși *efectori* pe care îi activează și recrutează la locul unde sînt fixate. *Anticorpii citotoxici* intervin direct. Mecanismele c e l u l a r e operează prin intermediul limfocitelor T sensibilizate față de antigene glomerulare, cu sau fără ajutorul anticorpilor, și a limfocitelor T cu activitate spontan citotoxică (NK). Modelele experimentale de sindrom nefrotic au demonstrat că, în cadrul aceluiași tip de glomerulopatie, mai multe mecanisme patogenice operează simultan sau succesiv. În stadiile inițiale ale glomerulopatiilor, recunoașterea mecanismului patogenic principal este posibilă. În stadiile avansate și în formele cronice de glomerulopatie, intricările sînt multiple și delimitarea factorilor patogenici imuni de acei neimuni, dificilă.

6.1.1. Mecanisme imune umorale

6.1.1.1. Complexele imune (CI)

Ocupă un loc important în patogeneza leziunilor renale. Sick și, separat, Von Pirquet (1911) au sugerat primii că anticorpii formează împreună cu antigenele fixate glomerular „un al treilea factor" implicat în patogeneza glomerulonefritelor. Ei transpun astfel la rinichi mecanismul lezional vascular de tip Arthus, în care anticorpii și antigenele devin patogene numai dacă se unesc și cuplează complementul într-o structură de tip complex imun. Mai tîrziu, Hawn și Janeway (1947) reactualizează subiectul, iar Germuth (1953) și Dixon (1958) demonstrează, în mod clar, potențialul lezional al CI cu ajutorul modelului experimental de boală a serului. În 1955, Mellors identifică prin imunofluorescență Ig în leziunile glomerulare din boala serului. De atunci, pe baza examenului microscopic în imunofluorescență, un mare număr de glomerulopatii umane au fost asociate CI. Se apreciază că 70—80% din glomerulonefritele examinate biopsic sînt mediate de CI (Van Damme, 1977; Wilson, 1981).

Numeroase studii *experimentale* și observații efectuate în glomerulopatiile umane demonstrează patogenitatea CI. Constituirea leziunilor glomerulare în strînsă corelație cu prezența CI, după injectarea de antigene sau CI preformate, implică, în mod clar, CI în patogeneza glomerulopatiilor. Participarea CI în patogeneza glomerulopatiilor umane este susținută de dovezi indirecte și directe. Dovezile *indirecte* sînt mai puțin relevante, dar relativ ușor de obținut: similitudini între aspectul microscopic în imunofluorescență sau cel microscopoelectronic al glomerulopatiilor experimentale cu CI și al glomerulopatiilor umane; corelații între prezența CI, scăderea nivelului complementului (C), creșterea produșilor de catabolism ai C și apariția leziunilor renale într-o succesiune temporală bine stabilită și sugestivă pentru legătură de tip cauză-efect. Dovezile *directe* constau în identificarea CI în leziuni, sub formă activă. Prezența subprodușilor C_1, C_{3b}, C_{4b}, Bb probează activarea C de către complexul antigen-anticorp.

6.1.1.1.1 *Modele experimentale de glomerulopatii mediate de CI și echivalentele lor în patologia umană*

6.1.1.1.1 A. *Boala serului acută* se produce la iepure prin injectarea unei doze mari (250 mg/kg) și unice de albumină sau gama-globulină bovină. Între a 9-a și a 16-a zi de la injectarea proteinei heterologe și concomitent cu faza a treia imunologică, de eliminare a antignului și de formare a CI circulante, în glomerul apar leziuni de tip proliferativ, exprimate prin hipertrofia și hiperplazia endoteliului, influx rapid de macrofage, urmate la cîteva ore de polimorfonucleare (fig. 6.1.). Examenul microscopic în imunofluorescență relevă agregate de IgG, C și antigen heterolog, dispuse granular. Corespunzător agregatelor imune se constată depozite electronodense, cu diametrul de 0,25—1μ, localizate subendotelial, mezangial și

subepitelial. După a 14-a—16-a zi, din circulaţie dispare antigenul şi nu rămîn decît Ig. În rinichi, leziunile inflamatorii regresează, antigenul nu mai este vizualizat, Ig dispar progresiv, dar C persistă cîteva săptămîni. Examenul microscopoelectronic arată că depozitele electronodense se răresc şi devin pedunculate către podocite. Nu se observă leziuni ale MBG. Aproximativ 60% dintre animale dezvoltă proteinurie. Din a 18-a zi

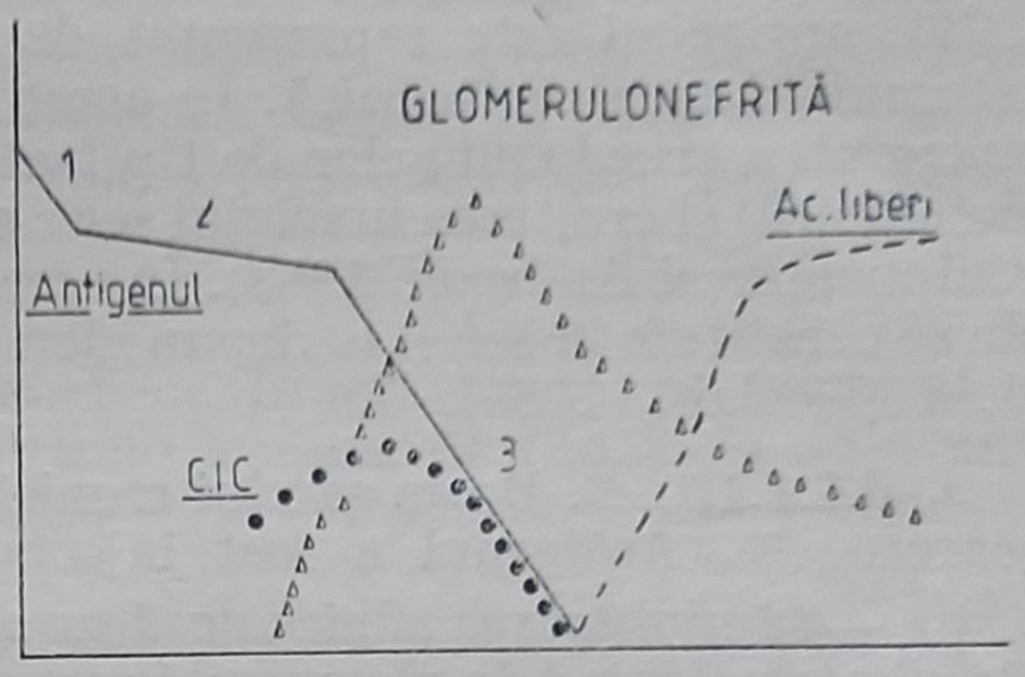


Fig. 6.1. — Relaţia între *antigen* (linie continuă), *anticorpi* (linie întreruptă), *complexele imune circulante* (linie punctată) şi *apariţia glomerulonefritei* (triunghiuri).

dispar simptomele renale (Van Damme, 1977; Culpepper şi Andreoli, 1988; Hoedemaeker, 1988). Evoluţia este spre vindecare spontană.

Numărul şi dimensiunile depozitelor electronodense nu se corelează cu gravitatea glomerulonefritei. Cu toate acestea, modificările glomerulare sînt induse imunologic de către CI. Între prezenţa agregatelor imune din glomerul şi apariţia leziunilor inflamatorii proliferative şi a proteinuriei există o legătură temporală strînsă şi reproductibilă, sugestivă pentru relaţia de tip cauză-efect. Dispariţia precoce a antigenului din glomerul este determinată de mascarea acestuia cu Ig, care blochează toate situsurile disponibile (Wilson şi Dixon, 1986). Imunoglobulinele şi fragmentele C_{1q}, C_4 şi C_3 prezente în leziuni dovedesc că reactanţii imuni formează un complex care activează C (Van Damme, 1977). Mai mult, injectarea de CI preformate (boala serului pasivă) este urmată de apariţia depozitelor electronodense mezangiale şi subendoteliale, inflamaţie şi proteinurie (Van, Es, 1981). CI mici ($5-7 \times 10^5$D) se depun subendotelial, în timp de CI mari (1×10^6 D) se localizează mezangial.În boala serului acută, CI au dimensiuni de $3 \times 10^5 - 5 \times 10^5$D. Pentru apariţia leziunilor sînt necesare minimum 18 μg de CI sau $4{,}4 \times 10^8$ molecule de antigen pe glomerul (Van Damme, 1977; Wilson, 1981). Particularităţile structurale şi funcţionale ale circulaţiei renale favorizează depunerea CI în glomerul. Astfel, peste 80% din totalul CI marcate radioactiv injectate sistemic se fixează glomerular încă de la primul pasaj renal (Couser şi Salant, 1982). De asemenea, şi alţi factori (receptorii Fc şi C_{3b}, microleziunile endoteliale provocate de aminele vasoactive eliberate din trombocite etc.) contribuie la depunerea preferenţială a CI în glomerul (Van Es, 1981; Mc Cluskey şi Bhan, 1981; Johnson şi colab., 1983; Abrass, 1989; Wilson, 1989).

Corespondentul uman al glomerulonefritei din boala serului acută este glomerulonefrita poststreptococică. Astfel, după o perioadă de latenţă de 8—10 zile de la debutul infecţiei streptococice, în ser apar CI circulante, nivelul C scade, iar în rinichi se constată agregate de IgG şi C_3 dispuse

granular și depozite electronodense localizate subendotelial, mezangial și subepitelial (Michael și colab., 1973 ; Baldwin și colab. 1974). În ceea ce privește natura antigenului și mecanismul de formare a CI există controverse. Astfel, unii autori (Traser, 1969 ; Lange, 1976 ; Villerreal, 1979) izolează pentru o scurtă perioadă de timp, în primele 5 zile de la debutul infecției, un antigen streptococic distinct de streptolizină și streptochinază, prezent numai în tulpinele nefritogene. După alți autori (Mc Intosh, 1979), antigenul este reprezentat de imunoglobuline (IgG) alterate de neuraminidaza streptococică. În acest sens se citează prezența în ser și glomeruli a crioglobulinelor de tip factor reumatoid (IgG cu funcție antiglobulinică) și creșterea nivelului seric al neuraminidazei și a acidului sialic (Culppepper și Andreoli, 1983). În ceea ce privește modul de formare a Cl, ele se constituie în ser și se depun glomerular sau se formează *in situ* (Mezzane și colab., 1986).

6.1.1.1.1. B. Boala serului cronică a fost studiată la iepure, șobolan, șoarece etc. Antigenul a fost injectat după două protocoale diferite :

— administrarea zilnică de doze *mici* și *fixe* de albumină heterologă. Rezultatele depind de răspunsul imun al animalului : animalele cu răspuns ridicat de Ig fac glomerulonefrită asemănătoare aceleia din boala serului acută ; animalele cu răspuns slab de Ig și la care antigenul rămîne în exces moderat față de Ig dezvoltă glomerulonefrită cronică, caracterizată prin îngroșarea MBG și depozite electronodense localizate subepitelial ; animalele fără răspuns Ig rămîn indemne.

— administrarea zilnică a unor doze *variabile* de antigen (0,5—200 mg/zi), astfel încît antigenul să rămînă constant în exces moderat față de anticorpi. Animalele injectate după acest protocol fac glomerulonefrită cronică. Primele și cele mai caracteristice modificări sînt îngroșarea MBG și depozitele electronodense de pe partea epitelială a MBG (Van Damme, 1977). O dată cu accentuarea îngroșării MBG apar depozite electronodense subendoteliale și mezangiale ; endoteliul capilar, celulele epiteliale și mezangiale proliferează ; unii glomeruli au scleroze focale sau se fibrozează (Wilson și Dixon, 1986).

În ambele protocoale experimentale, examenul în imunofluorescență și studii imunohistochimice a relevat prezența antigenului (albumină heterologă), imunoglobuline (IgG), C_{1q} și C_4, corespunzător depozitelor electronodense din MBG. Modificările glomerulare sînt variate, în contrast cu tabloul histologic monoton al glomerulonefritei din boala acută. Astfel, la o extremitate sînt animalele fără răspuns imun sau dimpotrivă, cu producție ridicată de Ig, la care nu se constituie glomerulonefrita cronică, iar la cealaltă extremitate sînt animalele cu răspuns slab de Ig în raport cu antigenul, rămas astfel în exces moderat față de Ig și la care apar modificări glomerulare de tip cronic. Mai mult, diversitatea răspunsului se extinde și asupra tipului de modificare glomerulară, de la forme cu proliferare mezangială sau endocapilară la forme cu modificări membranoase (Hoedemaeker, 1988). Majoritatea animalelor au însă forme mixte, de tranziție, cu proliferare endotelială și mezangială și îngroșarea MBG. În raport cu tipul de modificare glomerulară se descriu forme moderate, în care proliferarea este preponderent mezangială, și forme medii sau grave, la care, pe lîngă proliferarea mezangială și endotelială, se constată altera-

rea MBG. Proteinuria este prezentă în formele medii și grave de glomerulonefrită cronică. În 50% din cazuri se constată evoluția spre insuficiență renală cronică, deși administrarea antigenului a fost oprită. Diversitatea mare de tablouri histologice și consecințele clinico-evolutive ale acestora a fost explicată prin particularitățile reactanților imuni și particularitățile de răspuns ale gazdei.

Echivalentul uman al glomerulonefritei din boala serului cronică îl reprezintă glomerulopatiile din bolile în care se presupune eliberarea intermitentă și de durată a unor antigene exogene. În această categorie intră glomerulopatiile observate în endocardita bacteriană, șuntul atrioventricular, malarie etc.

6.1.1.1.1.C. *Glomerulopatia membranoasă cu CI* are două forme, în raport cu modul de imunizare al animalelor. În forma *autologă*, imunizarea este activă prin administrarea de extract autolog de rinichi în adjuvant Freund, în timp ce în forma *heterologă* se injectează anticorpi heterologi anti-antigen F × 1A.

Forma *autologă* (activă) de glomerulopatie membranoasă cu CI a fost realizată de Haymann în 1959 prin imunizarea intraperitoneală a șobolanilor cu omogenat emulsionat de rinichi autolog inclus în adjuvant Freund. După aproximativ 14 zile apar depozite electoronodense localizate subepitelial. Cu timpul, depozitele cresc progresiv, devin neregulate și proemină pe fața epitelială a MBG, care astfel capătă un aspect țepos. Concomitent, în imunofluorescență, apar primele agregate granulare, formate din IgG autolog și C. După aproximativ 20 de săptămîni, în jurul depozitelor electronodense se formează halouri transparente , iar procesele podocitare se îngroașă și devin neregulate. Din a 50-a săptămînă, halourile înlocuiesc unele depozite, numărul depozitelor scade și în locul lor apar orificii. În contrast cu glomerulonefrita din boala serului acută, în glomerulopatia membranoasă Heymann, depozitele electronodense sînt localizate exclusiv subepitelial. Nu se observă proliferarea celulelor endoteliale sau mezangiale, necroză sau depozite de fibrină.

Proteinuria debutează o dată cu apariția agregatelor imune în MBG, are caracter neselectiv și este prezentă în toate cazurile. Studii de clearence fracționat efectuate cu molecule de dextran cu mărimea diametrului cunoscută au arătat că MBG pierde capacitatea de filtrare discriminativă în raport cu dimensiunea particulelor. Cu ajutorul trasorilor moleculari electronodenși s-a constatat că proteinele trec prin găurile MBG, unde inițial erau localizate agregatele imune (Van Damme, 1977; Couser și Salant, 1982).

Studii imunohistochimice au stabilit că antigenul este o lipoproteină (RTE-alfa-5), localizată în marginea în perie a celulelor tubulare proximale. Imunizarea animalelor se realizează atît cu lipoproteina RTE-alfa-5 (greutate moleculară 500 000 D), cît și cu fracția F × 1A, obținută prin digestia RTE-alfa-5 cu pronază. Glicoproteina F × 1A se găsește totodată și în reticulul endoplasmatic și membrana celulelor epiteliale glomerulare (podocitele).

Aspectul granular al imunofluorescenței sugerează că agregatele imune din MBG sînt CI. În serul animalelor s-au identificat ambii reactanți imuni ai CI : anticorpii anti-țesut renal, antigenul RTE-alfa-5 omo-

log, folosit pentru imunizare, și RTE-alfa-5 autolog, provenit din marginea în perie a celulelor epiteliale tubulare. S-a constatat că 3—6 μg de antigen RTE-alfa-5 omolog sînt suficiente pentru imunizarea animalelor (Van Damme, 1977). Aceste observații, precum și inducerea bolii la rinichiul grefat au condus la concluzia că boala este mediată de CI, formate în ser și depuse glomerular (Glassock, Couser și Salant, 1982). Ulterior, s-a constatat că de fapt CI se formează *in situ*. Totodată, s-a stabilit că glicoproteina Fx1A este nespecifică renal și că reprezintă un constituent membranar al tuturor celulelor epiteliale cu margine în perie : intestin subțire, canalicule biliare, canale pancreatice, salivare, lacrimare etc. (Hoedemaeker, 1988). De asemenea, s-a reușit imunizarea și producerea glomerulopatiei membranoase și cu alte antigene renale (omogenat purificat de rinichi autolog digerat cu pronază, extract cortical de rinichi omolog în adjuvant Freund, diverse fracțiuni mitocondriale, glicoproteina gp. 330 etc. sau nerenale (extract de ficat sau mușchi), atît la șobolan, cît și la șoarece sau iepure (Van Damme, 1977 : Van Es, 1981). Alți autori au transmis boala la animalele indemne prin injectarea de plasmă sau numai IgG purificată.

Forma *heterologă* de glomerulopatie membranoasă cu CI s-a obținut prin injectarea la șobolan a anticorpilor anti-antigen RTE-alfa-5 proveniți de la iepure. La puțin timp după administrarea anticorpilor heterologi (faza pasivă), de-a lungul MBG se observă, în imunofluorescență, agregate imune cu aspect granular, formate din anticorpii proveniți de la iepure și antigenul Fx1A al gazdei. Microscopoelectronic se constată că agregatele imune sînt localizate numai pe fața epitelială a MBG, lîngă porul fantei de filtrare podocitare (Wilson și Dixon, 1986). După cîteva zile, agregatele se măresc și la nivelul lor se evidențiază C. Spre deosebire de forma autologă, proteinuria este inconstantă.

În următoarele zile, anticorpii produși de gazdă împotriva anticorpilor heterologi de iepure se fixează pe aceștia din urmă (faza autologă, activă). Serurile anti-complementare marcate cu fluoresceină arată creșterea fluorescenței agregatelor imune subepiteliale, iar nivelul proteinuriei se mărește (Hoedemaeker, 1988). Dacă animalele devin tolerante imunologic față de anticorpii heterologi, proteinuria încetează. O dată cu dispariția anticorpilor autologi din ser, aspectul microscopoelectronic al glomerulopatiei membranoase heterologe devine similar cu acela al formei autologe : în jurul agregatelor imune se formează halouri, procesele podocitare sînt hipertrofiate și neregulate (Van Damme, 1977). Deși depozitele electronodense dispar și în locul lor se formează halouri, examenul în imunofluorescență demonstrează prezența în continuare a anticorpilor autologi, a C și a antigenului Fx1A.

Inițial s-a considerat că agregatele imune subepiteliale se formează prin depunerea CI, întocmai ca și în boala serului sau forma autologă a glomerulopatiei membranoase cu CI. Ulterior s-a constatat că de fapt CI se formează *in situ* (Couser și Salant, 1981).

Echivalentul uman al glomerulopatiei membranoase Heymann îl reprezintă glomerulopatiile membranoase primare și secundare. Astfel, în aceste glomerulopatii se observă îngroșări și neregularități al MBG și a proceselor podocitare, precum și depozite electronodense localizate subepitelial, care proemină spre podocite și dau MBG un aspect țepos. Cores-

punzător depozitelor din MBG se găsesc agregate imune formate din IgG, C și diverse antigene. În serul și agregatele imune glomerulare ale unor bolnavi cu glomerulopatie membranoasă s-au identificat antigene renale (RTE) și nerenale endogene (ADN dublu catenar, tireoglobulina, antigen carcino-embrionar etc.) sau exogene (antigenul HBs, antigene bacteriene etc.) și anticorpii corespunzători (tabelul nr. 6.1).

Tabelul nr. 6.1

Antigene identificate în glomerulopatiile umane cu CI
(după Wilson, 1981)

I. ANTIGENE ENDOGENE	
A. **Renale**	
• Antigen al marginii în perie a celulelor tubulare	GN membranoasă
B. **Nerenale**	
• ADN nativ dublucatenar	LES, s. Sjögren
• Factorul reumatoid	Poliartrită reumatoidă
• Crioglobuline	Crioglobulinemii primare și secundare
• Tireoglobuline	Tiroiditele
• Antigen carcinoembrionic	Carcinom de colon
II. ANTIGENE EXOGENE	
A. **Medicamente** (penicilină, sulfamide, trimethadonă)	Boala serului
B. **Proteine** (albumină, toxoid)	Boala serului
C. **Virusuri**	
• HBs Ag	Hepatite, ciroze hepatice
• HBe Ag	PAN
• HBc Ag	Crioglobulinemii
• Epstein-Barr	Limfomul Burkitt
• Rujeolic	
• HIV	SIDA
D. **Bacterii**	
• Streptococi nefritogeni	
• Stafilococul alb	Șunt atrioventricular infectat
• *Streptococcus faecalis*	Endocardită bacteriană
• *Streptococcus pneumoniae*	Pneumonie
• *Salmonella typhi*	Febra tifoidă
• *Treponema pallidum*	Sifilis
• *M. leprae*	Lepra
E. **Protozoare**	
• *Plasmodium malariae* și *falciparum*	Malaria
• *Toxoplasma gondii*	Toxoplasmoza
• *Schistosoma*	Schistosomiaza
F. **Fungi**	
• *Candida albicans*	

6.1.1.1.2. *Relevanța modelelor experimentale*

Datele experimentale nu pot fi extrapolate în patologia umană, dar au permis formularea unor ipoteze patogenice și au stimulat cercetările privind implicarea CI în patologia renală umană. Un volum extraordinar de mare de informații s-a acumulat în legătură cu acest subiect în ultimul timp.

A. Semnificația prezenței CI circulante în nefropatiile umane este controversată. Astfel, CI au fost semnalate atît la subiecții aparent sănătoși, cît și în diverse boli infecțioase, autoimune, cancere etc. (Agnello, 1981 ; Theofilopoulos, 1982). Numeroase studii au arătat că între nivelul CI circulante (CIC) și riscul sau gravitatea leziunilor renale nu există o strînsă corelație (Nydegger și Lambert, 1980 ; Lakha, 1983). De asemenea, în MBG s-au găsit fixați anticorpi (Ac), antigene (Ag) liberi sau sub formă de CI în afara oricăror modificări glomerulare (Van Es, 1981 ; Inman, 1982). Pe de altă parte, în majoritatea golomerulopatiilor *primitive*, exceptînd forma membranoproliferativă, CIC lipsesc (Valentija și colab., 1985). Și în alte boli (ciroza biliară primitivă, colangita primară sclerozantă, boala Crohn, poliartrita reumatoidă, sclerodermie, dermatomiozită etc.), CIC nu se corelează cu prezența sau stadiul evolutiv al bolii (Thomas și colab., 1977 ; Kiraner și Shorter, 1982 ; James, 1983 ; Auer și colab., 1984 ; Minuk și colab., 1985 ; Olsen și Jasin, 1985 ; Rocce și Hurd, 1986 ; Fudman și Schnitzer, 1986 ; Kaplan, 1987 ; Abrass, 1989). În LES, CIC nu diferențiază forma activă de forma inactivă de boală (Inman, 1982 ; Lakha, 1983). Aceste observații pun în discuție importanța patogenică și valoarea diagnostică a CI.

B. Formarea CI este un proces normal. Gazda încearcă să îndepărteze Ag cu ajutorul Ac. Anticorpii cuplează Ag solubile din ser și împreună generează CIC, în timp ce cu Ag insolubile fixate pe membrane sau în interstiții, precum și cu Ag solubile care au difuzat în țesuturi formează complexe imune locale (CIL). Ambele categorii de Ag induc modificări conformaționale la nivelul Ac, absolut necesare interacțiunii acestuia cu diverși factori umorali (C, factorul XII Hageman, kininogenul etc.) sau celulari, purtători de receptori Fc (limfocitele T supresoare, T ajutătoare, NK sau B, eozinofile, bazofile, trombocite, hematii, macrofage etc.). CIC sînt preluate prin intermediul receptorilor membranari C_{3b} și Fc de eritrocite, limfocite etc. își predate macrofagelor splenice, celulelor Kupffer, celulelor mezangiale etc., care posedă un număr mai mare de receptori C_{3b} și Fc. Aici, CIC sînt fagocitate și distruse sau procesate imunologic în vederea prezentării antigenului limfocitelor T. Prin interacțiunea cu receptorul Fc_{gama} de pe membrana limfocitelor T supresoare, T ajutătoare sau B, CI modulează răspunsul imun celular și umoral. Efectul depinde de tipul subpopulațiilor limfocitare stimulate sau inhibate și acesta, la rîndul lui, este determinat de raportul sub care se combină Ag cu Ac (Revillard și Samarut, 1981 ; Lakha, 1983 ; Desforages, 1985 ; Royer și Reinherz, 1987). Deci, CI sînt implicate în neutralizarea antigenului, răspunsul inflamator, liza celulară și imunoreglare (tabelul nr. 6.2) (Burdette și Schwartz, 1987 ; Nossal, 1987). Este de remarcat importanța prezenței C în exercitarea activității CI.

Tabelul nr. 6.2

Activitatea biologică a CI (după Lakha, 1983 și Endo, 1985)

1 *Interacțiuni cu complementul* :
- Imunoaderență (prin factorii C_{3b} și C_{4b})
- Chemotactism (prin factorii C_{5a} și C_{3a})
- Eliberarea leucocitelor din măduvă (prin factorul C_{3e})
- Liză celulară (prin complexul de atac membranolitic $C_{56\,789}$)
- Solubilizarea CI

2. *Imunomodulatorie* :
- Pe limfocitele B : supresie (prin fragmentul Fc, C_{3d} și C_{3d}
- Pe limfocitele T supresoare : activare
- Pe limfocitel T ajutătoare : activare sau supresie
- Pe limfocitele NK : creșterea sau scăderea activității

3. *Agregarea plachetelor* (prin fragmentul Fc al IgG)

4. *Activarea macrofagelor* (prin fragmentul Fc și C_3)

5. *Activarea polimorfonuclearelor* (prin fragmentul Fc și C_{3b})

Așadar, formarea CI este un fenomen normal de răspuns al sistemului imun la o incitare antigenică, dar există dovezi experimentale și observații la om care implică CI în patogeneza unor boli. Numeroase studii și-au propus să testeze relevanța diagnostică a metodelor de identificare a CI și condițiile în care CI devin patogene.

C. Parafrazînd postulatele lui Koch, sînt considerate *patogene* CI prezente în leziuni sub formă activă și care transmit boala experimental. În contrast cu agregatele de Ig, în CI, Ig cuplate cu Ag au o nouă conformație spațială, care le permite interacțiunea prin intermediul fragmentului Fc cu C_{1q} sau cu celulele care posedă receptori Fc.

Pornind de la această particularitate a CI s-au imaginat *tehnici de identificare* a CIC care au la bază interacțiunea CI cu C_{1q} (fixarea C_{1q} marcat radioactiv în faza fluidă sau solidă etc.), cu receptorii membranari pentru C (testul cu celule Raji), cu receptorii membranari Fc (testul de agregare trombocitară), testul cu antiglobuline, testul cu proteina A stafilococică etc. Antigenele, atunci cînd pot fi cunoscute, sînt identificate în CIC prin tehnici de imunoprecipitare cu seruri anticomplementare, testul de fixare a conglutininei și recunoașterea ulterioară cu seruri specifice, testul de tripsinizare și tratare cu polietilenglicol etc. Scopul acestor tehnici este de a identifica cu maximă sensibilitate numai CI, nu și agregatele de reactanți imuni, lipsite de activitate biologică. Deși s-au pus la punct peste 40 de tehnici de depistare a CIC, bazate pe identificarea Ac sau C activat împreună cu Ag, nici una dintre ele nu are sensibilitate sau specificitate absolută (Agnello, 1981). Astfel, dintre tehnicile cele mai răspîndite, testul de identificare bazat pe fixarea C_{1q} nu decelează CIC care conțin IgG_4, IgA, IgE și IgD și dă rezultate fals pozitive cu polimerii C_1 sau Ig G. Totodată, endotoxinele bacteriene, lipopolizaharidele, lipoproteinele, fibrinogenul, ADN, cristalele de urat cuplează C_{1q} și altereză relația cu Ac din CIC (Lakha, 1983). Testul de identificare cu celule Raji nu detectează CIC lipsite de C_3 (celule Raji, derivate dintr-o linie

limfoblastoldă de limfom Burkitt, au receptori membranari C_3) și dă reacții fals pozitive cu serurile care conțin Ac antilimfocitari și antinucleari (Inman, 1982). Metoda de identificare a CIC prin agregarea trombocitelor este, în principal, grevată de posibilitatea agregării trombocitelor de către Ac liberi în concentrație mare (Nydegger și Lambert, 1980).

Un studiu comparativ, sub egida OMS, între 18 tehnici și un alt studiu între 7 tehnici de identificare a CIC a relevat că cea mai înaltă sensibilitate și specificitate o au tehnicile bazate pe reacția de fixare a C_{1q} în fază fluidă sau solidă, testul de agregare trombocitară, reacția cu celule Raji și reacția de inhibiție a citotoxicității limfocitelor NK. Testul de agregare trombocitară a demonstrat cea mai ridicată sensibilitate (Inman, 1982 ; Lakha, 1983).

Extinderea cercetărilor în diverse boli autoimune a demonstrat valoarea diagnostică și prognostică limitată a metodelor de identificare a CIC. Astfel, întrucît tehnicile curente nu sînt antigen-specifice, ele nu pot distinge CIC patogene cu antigen ADN dublu catenar sau HBs de CIC care conțin antigene virale sau bacteriene din cursul infecțiilor intercurente. Din acest motiv, nici o tehnică curentă de identificare CIC nu diferențiază forma activă de forma inactivă de LES (Unman, 1982 ; Adu și Cameron, 1982 ; Rothfield, 1983).

Mai mult, nivelul CIC fluctuează, atît la subiecții aparent normali, cît și în LES și în diverse alte boli, o dată cu ingestia alimentelor, poziția corpului, efortul fizic, somnul etc., ceea ce limitează și mai mult valoarea diagnostică a CIC (Lakha, 1983).

Totodată s-a remarcat că gradul de concordanță a rezultatelor între teste este slab și că randamentul diagnostic al fiecărui test în parte diferă în raport cu natura Ag, clasa și subclasa Ac, dimensiunile CIC etc. (Nydegger și Lambert, 1980). Structura CIC diferă în funcție de boală, de stadiul evolutiv al acesteia și de bolnav. Rezultă că CIC sînt specifice bolii, stadiului evolutiv și bolnavului. Astfel, în stadiile inițiale ale purpurei Henoch-Schönlein, CIC conțin IgA, în timp ce în stadiile tardive apar CIC cu IgG și IgM (Lee și colab., 1986). Situația este mult mai complicată în LES, unde, concomitent sau succesiv, se găsesc CIC cu diverse antigene (ADN dublu catenar, Sm, ribonucleoproteină, histone, r-RNP, Ro/SSA și La/SSB) și diferite clase și subclase de Ig, variabile de la bolnav la bolnav și de la un episod la altul al bolii (Clough și Volenzuela, 1980 ; Koffler și Kunkel, 1982). Rezultă că numai determinări seriate, în dinamică, cu cel puțin două sau trei teste deodată pot oferi date exacte asupra stadiului și evoluției bolii.

Întrucît nu întotdeauna CIC din ser corespund cu CI din leziuni, iar unele CIC sînt nepatogene, CIC nu pot fi implicate în patogeneza unor boli numai pe baza prezenței lor în ser. De exemplu, CIC cu anticorp IgM anti-antigen Sm, prezente în ser, nu apar în rinichi și nu se corelează cu prezența și gravitatea leziunilor renale (Clough și colab., 1980 ; Beaufils și colab., 1983). Pe de altă parte, în majoritatea glomerulopatiilor primitive, CIC sînt absente în ser, dar sînt prezente în MBG.

Absența CIC la un moment dat poate fi determinată de : sensibilitatea redusă a metodei, caracterul episodic al CIC sau formarea CIC direct în țesuturi (*in situ*) (Van Damme, 1977 ; Lowely, 1981 ; Couser și Salant, 1982 ; Valentijn și colab., 1985). Deci, semnificația patogenică a rezulta-

telor testelor de identificare a CIC este slabă. Ele nici nu implică și nici nu exclud participarea CIC în patogeneza unor boli. Relevanța testelor crește însă dacă concomitent se determină nivelul C și titrul produșilor C_3 și și C_{3d} de activare și, respectiv, de degradare prin consum al C. Apariția CIC în același timp cu scăderea nivelului C și creșterea titrului C_{3q} și C_{3d} constituie un argument indirect pe baza căruia se admite patogenicitatea CIC. Cu toate acestea, numai transmiterea bolii prin intermediul CIC și identificarea în leziune a constituenților CIC activați poate fi considerată ca o dovadă certă a patogenicității CIC.

6.1.1.1.3. *Patogenicitatea CI*

Numeroase studii au relevat potențialul lezional inegal al CIC. Patogenicitatea CIC este determinată de numărul și tipul mediatorilor umorali și celulari ai inflamației, activați și recrutați de CIC. La rîndul lor, aceștia depind de cantitatea și de caracteristicile fizico-chimice și biologice a CIC depuse în țesuturi. Caracteristicile CIC sînt determinate de Ac, Ag și de raportul sub care aceștia se combină la un moment dat între ei.

6.1.1.1.3.1 *Anticorpii* ocupă un loc cheie în formarea, depunerea, îndepărtarea și activitatea CIC. Clasa și subclasa Ac influențează dimensiunea, rata de îndepărate a CIC și capacitatea de activare a C de către CIC. Astfel, CIC cu IgA sînt voluminoase (peste $1 \times 6D$), greu de fagocitat și activează preferențial calea alternă a C. Majoritatea glomerulopatiilor mezangiale sînt asociate CIC cu IgA (Van Es, 1981). CIC care conțin subclasele IgG_1 și IgG_2 activează energic C și corelează mai strîns cu nefropatia lupică decît CIC în structura cărora intră IgM sau IgG_4 (Pennebaker, 1977). Pentru a activa C sînt necesare minimum patru IgG pe complex (Bier și Götze, 1987). Clasele de Ig care activează C_{1q} formează CIC mari, spre deosebire de Ig care activează C_{3b} Fragmentul C_{3b} solubilizează CIC și reduce dimensiunile CIC. Rata de catabolism proprie fiecărei subclase de Ig se repercută în cele din urmă asupra catabolismului și dimensiunilor CIC.

Numeroase cercetări au arătat că IgM sau IgG cu funcție antiglobulinică (factor reumatoid) și crioprecipitabile (crioglobuline) activează C cu un randament superior oricărui alt tip de Ig și formează CIC patogene, implicate în apariția nefropatiei crioglobulinemice (Gamble și Ruggles, 1978; Egeland și Munthe, 1983; Bombardieri și colab., 1986; Diaz și Martinez-Moldonado, 1989).

Afinitatea Ac, definită ca suma forțelor atractive și repulsive necovalente între Ac și Ag, este determinată de numărul situsurilor combinative al clasei și subclasei de Ac. Cercetări efectuate pe Ac cu afinitate diferită au arătat că Ac multivalenți și cu afinitate ridicată produc CIC stabile și cu patogenitate ridicată. Ac cu afinitate scăzută generează CIC instabile, care disociază rapid și, eventual, permit Ag eliberate să se fixeze în țesuturi și să formeze CIL (Gershwin și Steinberg, 1974; Van Damme, 1977; Lakha, 1983).

Forma fizică (triene- sau polimerică), precum și raportul sub care Ac se combină cu Ag determină mărimea CIC. Dimensiunile CIC sînt un factor determinant de prim ordin al ratei de fagocitoză și depunere a CIC

în țesuturi. Astfel, CIC mari (4×10^6D) sînt rapid fagocitate de macrofage, în timp ce CIC mici sau foarte mari scapă fagocitozei și se depun la nivelul plexurilor coroide din SNC (CIC foarte mari) sau în rinichi (CIC mici). Utilizînd CI preformate cu dimensiuni cunoscute, s-a putut stabili o corelație între dimensiunile CI și locul de fixare al acestora în glomerul. CIC cu dimensiuni mici ($5-7 \times 10^5$D) se fixează subendotelial, CIC cu dimensiuni moderate (1×10^6D) mezangial, iar CIC cu dimensiuni foarte mari (peste 4×10^6D) nu se depun glomerular (Germuth, 1972; Van Es, 1981).

Sarcina electrică a Ac influențează rata și locul de depunere al CIC. Astfel, endoteliul capilar electronegativ atrage și reține Ac cu punct izoelectric ridicat (cationi) și respinge Ac cu punct izoelectric scăzut (anioni) (Van, Es, 1981 ; Johnson și colab., 1981). Rezultă deci că Ac din clasa și subclasa IgG_1 și IgG_2, electropozitivi, crioprecipitabili, cu afinitate crescută, aflați într-un raport optim de combinare cu Ag, generează CIC stabile și patogene, capabile să se fixeze în țesuturi, să evite fagocitoza macrofagică și să activeze mediatorii umorali și celulari ai inflamației.

6.1.1.1.3.2. Caracteristicile *Ag* influențează formarea, depunerea și eliminarea CI. Ag solubile, nedifuzabile formează CIC, în timp ce Ag fixate pe membrane sau în interstiții, precum și Ag solubile și difuzabile generează CIL. Spre deosebire de CIC, CIL disociază lent și persistă în țesuturi un timp îndelungat, ceea ce explică de ce CIL provoacă, mai frecvent decît CIC, glomerulopatii (Van Damme, 1977 ; Couser și Salant, 1982 ; Johnson și colab., 1983).

Natura fizico-chimică a Ag influențează interacțiunea acestuia cu țesuturile și determină localizarea CI. Astfel, ADN dublu catenar, datorită afinității, se fixează pe fibrele de colagen a MBG, unde formează CIL (Izui și colab., 1976). Studii efectuate cu molecule trasor încărcate electric diferit au arătat că Ag electropozitive (cationi) sînt atrase și se depun în straturile electronegative ale MBG.

Ag cu poartă de intrare digestivă sau respiratorie cuplează IgA secretor și generează CIC mari, care ajung cu predilecție în celulele mezangiale (Mc Cluskey și Bhan, 1981 ; Coppo și colab., 1986). *Dimensiunile* Ag influențează în mod direct dimensiunea CIC și aceasta, la rîndul ei, determină rata de depunere și de eliminare a CIC (Van Es, 1981). *Numărul* și tipul *determinanților antigenici* controlează numărul și clasa de Ig cu care Ag se cuplează, precum și calea de activare a C. Astfel, Ag mari se combină cu Ac sub raport Ag_7Ac_6 sau Ag_6Ac_5 și formează CIC de dimensiuni mari, relativ ușor de fagocitat și deci inofensive, chiar dacă pot activa C. Ag care se combină cu Ac sub raport Ag_2Ac_1 sau Ag_1Ac_1 generează CIC mici, care, deși scapă fagocitării, sînt de asemenea inofensive, întrucît nu pot activa C (pag. 65). Ag în exces moderat față de Ac și în concentrație peste zona de echivalență, definită ca raportul dintre Ag și Ac care determină volumul maxim de precipitat, produc CIC de tip Ag_4Ac_3 sau Ag_3Ac_2, solubile, mici, greu de fagocitat și cu potențial nefritogen ridicat (Culpepper și Andreoli, 1983 ; Wilson și Dixon, 1986). Ag care cuplează IgA sau care realizează legături stabile, covalente cu C_3 și împiedică inactivarea C_{3b} de către inactivatorul I și cofactorul H, activează calea alternă a C (De Silva, 1987). Deci Ag, prin caracteristicile lor fizico-chimice (dimensiuni, sarcină electrică, solubilitate, difuzibilitate), biologice (numărul și tipul determi-

nanților antigenici) și poarta de intrare, determină compoziția, dimensiunea și locul de fixare al CI și aceastea, la rîndul lor, influențează rata de îndepărtare și capacitatea de activare a C.

6.1.1.1.3.3. *Cantitatea CI* dintr-un teritoriu dat este determinată de raportul dintre cantitatea *depusă* și cea *îndepărtată* pe unitatea de timp și masă de țesut. Depunerea și îndepărtarea CI sînt fenomene contrare, controlate de factori sistemici și factori locali legați de gazdă și CIC.

A. Cantitatea CIC *depusă* pe unitatea de timp în țesuturi este determinată de *titrul* seric și *caracterele CIC* și de *particularitățile morfofuncționale tisulare*. Titrul seric al CIC exprimă raportul, la un moment dat, între cantitatea CIC produsă și cantitatea CIC îndepărtată prin fagocitoză, disociere și depunere. Cu cît cantitatea CIC produsă crește sau cantitatea fagocitată și/sau disociată scade, cu atît titrul seric și probabilitatea depunerii CIC în țesuturi se mărește. S-a constatat că CIC sînt în echilibru dinamic cu Ac și Ag liberi care le formează. Sensul reacției este controlat de cantitatea absolută de Ag și Ac care intră în reacție, de raportul sub care reactanții se combină și de gradul de afinitate al Ac. Excesul de Ag și prezența Ac cu afinitate scăzută favorizează disocierea CIC.

Fagocitoza CIC este un mecanism protectiv esențial al organismului. Cercetări efectuate în ultimii ani au arătat că frecvența bolilor autoimune și a afectării renale este semnificativ mai mare la bolnavii cu clearence-ul CIC scăzut (Kimberly și Ralp, 1983).

Capacitatea de clearence al CIC este mică în următoarele circumstanțe : saturarea sistemului macrofagic, receptori defectivi, CIC lipsite de C_{3b}. Astfel, rata de fagocitoză a macrofagelor splenice, evaluată cu hematii autologe pretratate cu IgG și marcate cu Cr^{51}, scade în perioadele active ale LES și se reface în perioadele inactive sau după plasmafereză. Rezultatele sugerează saturarea sistemului macrofagic prin supraproducția de CIC (Lockwood și colab., 1979 ; Elkon și Ryan, 1980 ; Jones. 1985). În unele cazuri de LES, receptorul Fc macrofagic este defectiv și nu cuplează CIC. Aceste cazuri sînt asociate statistic antigenelor HLA-B8 DR3 și au frecvent afectare renală (Paris și colab., 1981). În alte cazuri de LES s-a constatat deficitul factorilor C_4, C_2 și B (Glass, 1976 Kimm, 1977 ; Rynes, 1982 ; Maskart-Lemone și colab., 1983 : Whaley, 1985). Deoarece fagocitoza CIC depinde de activitatea normală a C, subiecții cu deficit congenital al C au nivelul fagocitozei CIC redus și riscul de LES crescut (Schifferli și colab., 1986). Indiferent dacă fagocitatea CIC este scăzută primar (genetic) sau secundar (prin saturare), nivelul ridicat al CIC și afectare renală se corelează între ele și sînt trăsături caracteristice ale LES. Și în alte vasculite cu afectare glomerulară (sclerodermie, sindrom Sjögren etc.) s-a constatat scăderea capacității de fagocitoză a CIC.

B. Depunerea CIC în țesuturi este inegală și determinată de *caracterele CIC* și de praticularitățile morfo-funcționale ale țesuturilor (fig. 6.2) Cercetări efectuate cu CI preformate și cu diverse molecule trasor (dextran, polivinilpirolidină, feritină, albumină etc.), calibrate și încărcate electric diferit, în condiții normale și de modificare a parametrilor morfo-funcționali tisulari, au demonstrat depunerea preferențială a CIC în anumite teritorii și în subcomponentele acestora. Pe baza acestor observații s-a formulat conceptul de „organ-țintă" și au fost explicate formele histologice de boală. Astfel, s-a constatat că peste 80%

din totalul CIC marcate radioactiv se fixează glomerular încă de la primul pasaj renal (Couser și Salant, 1982). Această aviditate extraordinară a rinichiului pentru CIC se explică prin : debitul arterial renal ridicat

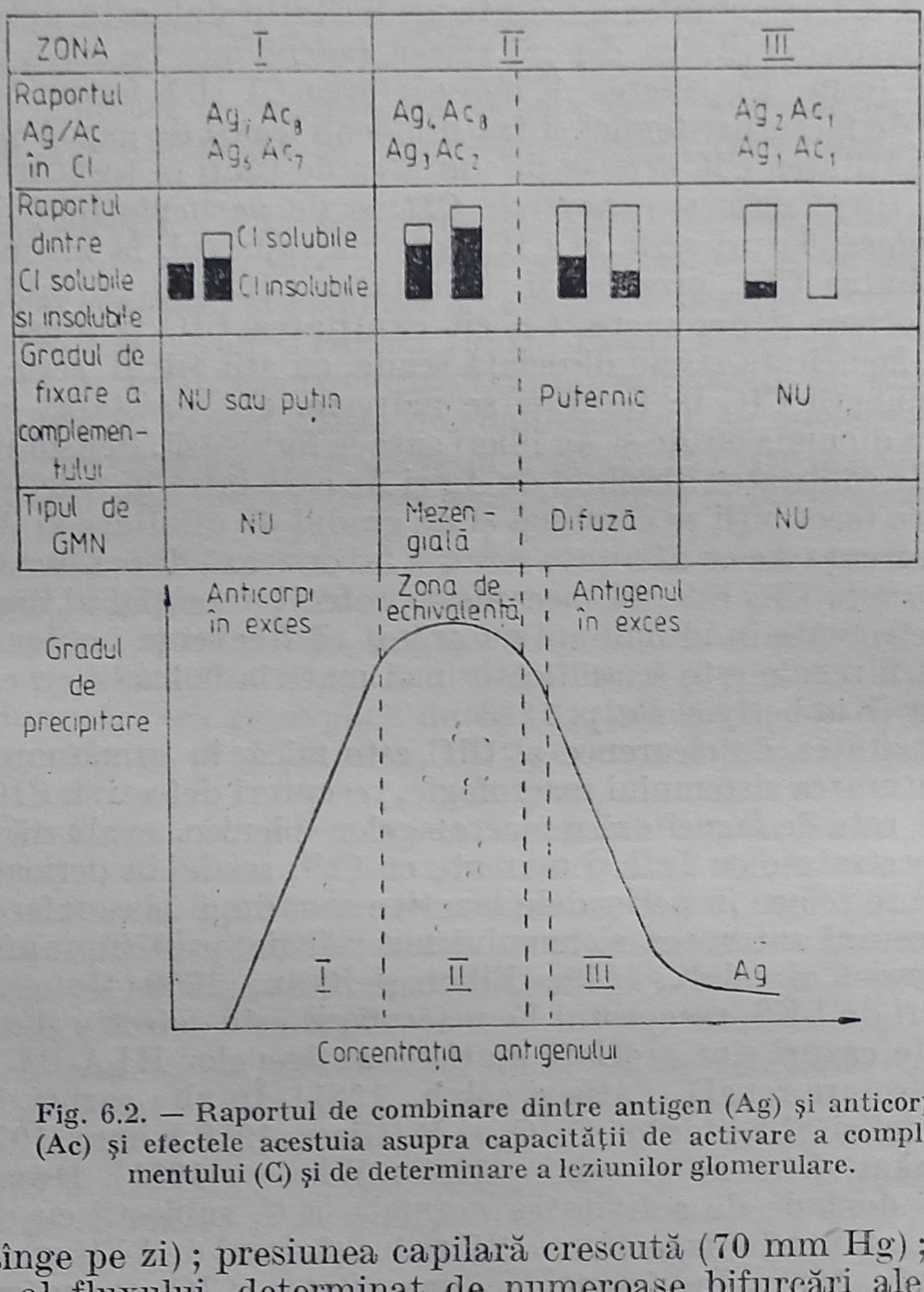


Fig. 6.2. — Raportul de combinare dintre antigen (Ag) și anticorpi (Ac) și efectele acestuia asupra capacității de activare a complementului (C) și de determinare a leziunilor glomerulare.

(2 100 l sînge pe zi) ; presiunea capilară crescută (70 mm Hg) ; caracterul turbulent al fluxului, determinat de numeroase bifurcări ale vaselor în unghiuri de peste 90° ; suprafață de filtrare glomerulară întinsă (Nickel și Stein, 1981 ; Brenner și colab., 1986). Reciproca este valabilă. Scăderea debitului arterial renal, experimental — prin clamparea unilaterală a arterei renale, sau în coarctația de aortă localizată deasupra emergenței arterelor renale, protejează rinichii de CIC și previne apariția leziunilor renale (Inman, 1982).

Inițial, CIC se depun în caveolele celulelor endoteliale după un gradient de presiune și densitate. Rata de fixare crește acolo unde sînt leziuni endoteliale și sarcini electrice opuse acelora ale CIC. Frecvența apariției glomerulonefritei este mai mare dacă, în prealabil, s-au provocat leziuni endoteliale prin injectarea de histamină sau aminoglicozide (Van Fs, 1981). Un rol important în depunerea și difuziunea CIC în peretele vascular îl joacă aminele vasoactive eliberate de trombocite, mastocite și bazofile.

După unii autori, *primum movens* în fixarea CIC îl reprezintă alterarea endoteliului vascular de către histamina provenită din mastocite și bazofile, și la care se adaugă efectul serotoninei trombocitare (Cochrane, 1981; Fauci, 1978; Weller, 1991). Cu toate acestea, depletizarea animalelor de trombocite, cu serii antitrombocitare sau prin administrarea profilactică de antihistaminice, n-a prevenit apariția leziunilor vasculare în boala serului (Nydegger și Lambert, 1980; Mc Cluskey și Bhan, 1981).

Sarcinile electrice negative ale endoteliului capilar atrag CIC cu Ac avînd punct izoelectric ridicat (cationi). De asemenea, receptorii Fc contribuie la fixarea CIC în capilarele renale (Couser și Salant, 1982). Caracterul larg fenestrat al capilarelor glomerulare (10 nm) și creșterea permeabilității capilare sub acțiunea prostaglandinelor și a leucotrienelor deversate de trombocite, mastocite, bazofile, polimorfonucleare, macrofage etc. facilitează dispersia CIC în glomerul. Celulele mezangiale captează, prin intermediul receptorilor Fc și C_{36}, cu predilecție CIC mari (1×10^6D), cu Ac din clasa IgA. Fenomenul produce, pe plan histologic, hipertrofia și hiperplazia celulelor mezangiale, caracteristică glomerulopatiei proliferative mezangiale cu IgA (boala Berger). O formă histologică asemănătoare s-a descris și prin fagocitoza CIC cu IgM (Van Damme, 1977; Mann și Nielson, 1985).

CIC nefagocitate mezangial se depun subendotelial și, eventual, activează mediatorii umorali și celulari ai inflamației. Infiltratul inflamator format din macrofage și polimorfonucleare este proporțional cu cantitatea și caracteristicile biologice ale CIC depuse. Din punct de vedere histologic se remarcă, alături de modificările mezangiale, proliferarea și hipertrofia celulelor endoteliale, îngroșarea MBG și, în unele cazuri, tromboză și necroză fibroinoidă a capilarelor glomerulare. În raport cu întinderea leziunilor se descriu forma focală și forma difuză de glomerulopatie proliferativă. În formele grave, sub acțiunea factorilor mitogeni de creștere, eliberați de trombocite, macrofagele se diferențiază epitelioid și, împreună cu celulele epiteliale parietale, produc excrescențe semilunare glomerulare. Aceste exemple ilustrează, în mod schematic, legătura dintre locul de fixare al CIC și forma histologică de glomerulonefrită.

C. Un rol deosebit în stabilirea gravității leziunilor glomerulare îl joacă *capacitatea celulelor mezangiale de a fagocita* și îndepărta CIC depuse glomerular. Ipotetic, CIC depuse în glomerul disociază, trec din nou în circulație, se elimină, catabolizează sau sînt fagocitate mezangial (Johnson și colab., 1983). Cantitatea rămasă provoacă leziuni glomerulare. Întrucît fagocitoza CIC de către celulele mezangiale este un proces activ și limitat energetic, depunerea unor cantități ridicate într-un interval scurt de timp saturează capacitatea de clearence mezangial. În ultimă instanță, modificările mezangiale reflectă efortul local glomerular de îndepărtare al CIC, iar prezența leziunilor endoteliale, membranare etc. demonstrează limitele acestui mecanism protectiv local.

6.1.1.1.3.4. *Formarea CIL.* Cercetări experimentale au constatat că CIC preformate de dimensiuni mari (peste $2{,}5 \times 10^6$D) sau electronegative nu tranzitează MBG și nu sînt asociate cu depozitele electronodense localizate subepitelial. Reactanții imuni cu diametrul hidrodinamic peste 10 nm se opresc în ochiurile rețelei de glicoproteine care formează bariera sterică a *laminei densa* din MBG. Particulele electronegative, indi-

ferent de dimensiune, sînt respinse de cîmpul electrostatic negativ generat de proteoglicanii şi sialoproteinele din *lamina rara externa* şi *interna*. Aceste observaţii sugerează că CIC şi o parte dintre dintre reactanţii imuni nu trec prin MBG.

În glomerulopatia membranoasă primară cu depozite electronodense localizate subepitelial, CIC nu sînt prezente în ser şi nici nu au fost observate în tranzit prin MBG către spaţiul subepitalial (Van Es, 1981; Valentijn şi colab., 1985). Totodată s-a demonstrat experimental că depozitele electronodense subepiteliale se formează numai dacă Ag şi Ac sînt injectaţi succesiv şi nu deodată, sub forma de CI preformate (Van Damme, 1977; Couser şi Salant, 1982). Pe baza acestor date, Van Damme şi Couser, separat, au imaginat un alt model de formare a CI. Iniţial, antigenul se fixează glomerular. Într-o a doua etapă, anticorpul se cuplează cu Ag şi formează CI local (CIL). S-a constatat că, într-un mare număr de glomerulopatii experimentale, CI se formează local. Astfel, în nefrita Masugi cu ser nefrotoxic anti-MBG, în nefrita Heymann după injectarea de ser anti — antigen Fx1A, ambele în faza autologă, în boala serului cronică etc., CI se produc local. În boala serului acută, inclusiv în forma pasivă, Ag injectat liber se combină cu Ac. De altfel, CIC formate din Ac cu afinitate scăzută disociază în ser şi eliberează Ag, care eventual se fixează glomerular şi formează CIL.

În ultimii ani s-au identificat numeroase atigene *glomerulare* şi *neglomerulare* fixate glomerular, implicate în formarea CIL. Astfel, dintre antigenele *glomerulare* mai cunoscute sînt: heteropolizaharidele, laminina şi colagenul IV în MBG; fibronectina, glucozami-noglicanii şi colagenul IV în peretele capilarelor; diverse polizaharide în mezangiu (Michael şi colab., 1984). Unele antigene *neglomerulare*, endogene (ADN nativ dublu catenar, crioglobulinele, factorul reumatoid, Ig alterate, antigenul carcinoembrion etc.,) sau exegene (Ag HBe, Ag HBe, Ag streptococic etc.), implantate glomerular, cuplează Ac şi generează CIL (Izui şi colab., 1976; Fagen şi Lewis, 1977; D'Amico, 1979; Levy şi Kleinknecht, 1980; Fer şi colab., 1981; Parfrey şi colab., 1985; Dobbs şi colab., 1986; Abrass, 1989). Majoritatea glomerulopatiilor primitive, unele glomerulopatii membranoase secundare (LES, crioglobulinemii, PAN, hepatita cronică HBs- sau HBe-pozitivă, cancere), precum şi o parte dintre nefropatiile tubulo-interstiţiale sînt mediate de CIL (Graindorge şi Mahieu, 1978; Makker, 1980; Wilson şi Dixon, 1986; Glassock, 1988).

CIL conţin mai frecvent Ac din clasa IgG şi activează preferenţial calea aşa-zisă alternă a C (Couser şi Salant, 1982). Dacă CIL se formează la distanţă de lumenul capilar, ca de exemplu în glomerulopatia membranoasă primară cu depozite electronodense subepitaliale, efectorii celulari ai inflamaţiei nu sînt recrutaţi, astfel încît nu se formează infiltrat inflamator. Totodată, CIL localizate subepitelial nu pot fi fagocitate de celulele mezangiale, astfel încît ele persistă în ţesuturi, ceea ce le conferă un grad ridicat de patogenicitate.

CIL sînt mai frecvent implicate în patogeneza glomerulopatiilor decît CIC. Ţinînd seama de particularităţile morfofuncţionale ale circulaţiei renale, un mare număr de Ag endo- sau exogene trec prin filtrul glomerular. O parte dintre Ag penetrează peretele vascular şi interacţionează cu structurile glomerulare. Factori fizici, chimici şi biologici determină locul unde rămîn implantate Ag. Astfel, particulele mici şi electropozitive (albu-

mină, feritină cationizată) penetrează MBG; ele sînt fie atrase de sarcinile electrice contrare, fie oprite de diafragmul fantei din filtrare interpedocitară și rămîn în spaţiul subepitelial (Van Es, 1981 ; Inman, 1982). Moleculele de ADN dublu catenar se localizează în *lamina densa* datorită afinităţii fizice faţă de fibrele de colagen (Izui și colab., 1976). Ulterior, Ag cuplează Ac și generează CIL. Forma histologică a glomerulopatiei este strict dependentă de locul unde s-au format CIL. Studii experimentale sugerează că leziunile glomerulare sînt iniţiate de CIL și agravate de CIC, care se depun cu mai multă ușurinţă la nivelul glomerulilor alteraţi (Couser și Salant, 1982).

În concluzie, CI joacă un rol important în patogeneza leziunilor renale și în apariţia proteinuriei. Nu toate CI sînt patogene. Potenţialul patogen al CI este determinat de factori legaţi de Ag și Ac și, în ultimă instanţă, este dependent de cantitatea de efectori umorali și celulari ai inflamaţiei recrutaţi. Factori legaţi de CI și gazdă influenţează cantitatea de CI dintr-un teritoriu dat și durata acţiunii acestora. CI se depun sau se formează local în raport cu caracterele Ag și Ac. Distribuţia CI în rinichi este guvernată de numeroși factori legaţi de gazdă și CI. Între localizarea CI și formele histologice de glomerulopatie există o strînsă corelaţie.

6.1.1.1.4. *Mediatorii umorali și celulari ai complexelor imune*

Reactanţii imuni activaţi acţionează direct sau mediat asupra ţintei prin diverși efectori. Gravitatea leziunilor renale este proporţională cu numărul și tipul efectorilor recrutaţi pe unitatea de timp și de masă de ţesut renal. În tabelul nr. 6.3 redăm principalii efectori umorali și celulari implicaţi în patogeneza leziunilor glomerulare.

6.1.1.1.4.1. *Complementul seric. Complementul* (*C*) este unul dintre principalii efectori umorali implicaţi în patogeneza leziunilor renale. Numeroase studii experimentale și cercetări efectuate în nefropatiile umane au demonstrat potenţialul lezional al C.

Complementul provoacă leziuni renale *directe* și *indirecte*, prin *mediere celulară*. Astfel, în nefrita nefrotoxică Heymann, examenul microscopic în imunofluorescenţă a identificat prezenţa C_3 în depozitele glomerulare subepiteliale, în strînsă corelaţie cu apariţia proteinuriei (Couser și Salant, 1982). Prin aceeași metodă, o dată cu instalarea proteinuriei s-a găsit C_3 în depozitele glomerulare formate subepitelial după injectarea succesivă a Ac de tip IgG_2 anti Fx1A nefritogeni și Ac anti IgG_2 fixatori de C. Potenţialul lezional direct al C, independent de polimorfonucleare și macrofage, este demonstrat de apariţia proteinuriei după injectarea Ac fixatori de C, concomitent cu fixarea C și în absenţa polimorfonuclearelor. Utilizarea Ac defectivi sau nefixatori de C, precum și depletizarea animalelor de C cu venin de viperă previne apariţia depozitelor glomerulare și proteinuria. Proteinuria nu poate fi prevenită însă prin reducerea numărului de polimorfonucleare cu agenţi medulotoxici sau seruri antigranulocitare, ceea ce sugerează că leziunile glomerulare sînt provocate *direct de C și independent de polimorfonucleare* (Couser și colab., 1985 ; Wilson și Dixon, 1986). Absenţa infiltratului inflamator din unele glomerulopatii cu sindrom nefrotic (glomerulopatia membranoasă cu depozite electronodense locali-

Tabelul nr. 6.3

Efectorii umorali şi celulari implicaţi în patogeneza leziunilor glomerulare

I. EFECTORI UMORALI	II. EFECTORI CELULARI
1. Complementul	1. Polimorfonuclearele
2. Prostaglandinele	2. Macrofagele
• PGE_2, PGD_2, PGF_2	
• Prostaciclina (PGI)	
• Tromboxanul (TxA_2)	
3. Leukotrienele	3. Eozinofilele
• LTB_4	
• LTC_4	
• LTD_4	
• LTE_4	
4. Lipoxinele	4. Trombocitele
• LXA	
• LXB	
5. Amine	5. Limfocitele NK
• Histamina	
• Serotonina	
6. Peptidele	6. Mastocitele
• Bradikinina	
• Angiotensina	
7. Factorii coagulării	
• Factorul XII Hageman	
• Fibrinogenul	
8. Metaboliţii toxici ai O_2	
• Superoxidul (O^-)	
• Peroxidul (H_2O_2)	
• Hidroxilul (HO^-)	
• Acidul hipocloros (HOCl)	

zate subepitelial) se explică prin distanţa prea mare dintre locul unde s-au format CI (subepitelial) şi locul unde se găsesc polimorfonuclearele (capilarele glomerulare). În aceste condiţii, recrutarea polimorfonuclearelor devine imposibilă.

În faza acută a nefritei nefrotoxice produse de Ac heterologi anti-MBG, C acţionează *mediat*, prin intermediul polimorfonuclearelor. Astfel, la aproximativ o oră de la injectarea Ac anti-MBG, examenul în imunofluorescenţă relevă depuneri liniare de Ac şi C_3. După o jumătate de oră apar polimorfonuclearele şi mononuclearele, iar după 24 de ore rămîn numai mononuclearele (Unanue şi Dixon, 1967). Concomitent cu apariţia polimorfonuclearelor, proteinuria creşte masiv şi devine neselectivă. Cantitatea şi gradul de neselectivitate al proteinuriei corelează strîns cu numărul polimorfonuclearelor din infiltratul inflamator glomerular. Depletizarea animalelor de polimorfonucleare cu seruri specifice sau cu agenţi medulotoxici (azotiperită) previne apariţia infiltratului inflamator şi proteinuria (Cochrane şi colab., 1965). De asemenea, utilizarea anticorpilor defectivi şi nefixatori de C sau depletizarea animalelor de C înainte de administrarea Ac anti-MBG împiedică apariţia infiltratului inflamator şi proteinuria (Couser şi Salant, 1981 ; Malech şi Gallin, 1987). În acest model experimental, C recrutează polimorfonuclearele şi, împreună cu ele, produce leziuni glomerulare. Medificările glomerulare şi preteinuria sînt *dependente de C* şi *mediate de polimorfonucleare*.

În patologia *umană*, rolul C în determinismul leziunilor renale este susţinut de scăderea nivelului seric al C prin consum, în paralel cu apariţia CIC şi a semnelor clinice şi biochimice de afectare renală. Prezenţa produşilor de catabolism ai complementului (C_{3d} şi C_{4d}) în ser şi urina bolnavilor, precum şi indentificarea fracţiunilor C_{1q}, C_4, C_3 prin imunofluorescenţă sau imunochistochimic în leziunile glomerulare demonstrează, în mod elocvent, activarea şi participarea C în patogeneza leziunilor renale (Fearon, 1981; Brown şi colab., 1984; Frank, 1987). Cele mai clare dovezi s-au obţinut în nefropatia lupică. Astfel, între frecvenţa şi gravitatea leziunilor renale, evaluate clinic şi histologic, pe de o parte, şi nivelul C seric pe de altă parte, există o strînsă corelaţie inversă: cu cît nivelul C seric este mai redus, cu atît frecvenţa şi gravitatea leziunilor renale este mai mare. Normalizarea C este urmată de scăderea proteinuriei şi ameliorarea funcţiei renale. Astfel, pentru valori ale CH_{50} sub 50, frecvenţa proteinuriei este de 87% şi nivelul creatininei de 1,8 mg%; pentru CH_{50} cuprins între 70—90, proteinuria este prezentă la 67% din cazuri şi nivelul creatininei este de 1,6 mg%; pentru valori normale ale CH_{50}, de 100—200, frecvenţa proteinuriei scade la 54%, iar nivelul creatininei la 1,4 mg% (George şi Glass, 1983).

Scăderea C seric s-a observat şi în alte vasculite cu afectare renală (sclerodermie, dermatomiozită, sindrom Sjögren, purpură Henoch-Schönlein, poliariterită nodoasă, crioglobulinemie mixtă esenţială sau secundară hepatitelor cronice Ag HBs-pozitive etc.), precum şi în glomerulonefrita poststreptococică. Frecvenţa şi gravitatea scăderii C este mai mică în aceste cazuri faţă de LES (tabelul nr. 6.4). Astfel, frecvenţa hipocomplementemiei este de 75% în crioglobulinemia mixtă esenţială, 71% în vasculitele necrotizante, 41% în vasculitele asociate cu venulită (purpura Henoch-Schönlein, angeite prin hipersensibilizare etc.), 19% în poliarterita nodoasă cu Ag HBs prezent, 17% în arterita Takayasu etc. (Gorevic şi colab., 1980; Abel şi colab., 1980; Cohen şi colab., 1980; Fraga şi Lavale, 1980; Vertzman, 1980: Mezzano şi colab., 1986). În glomerulonefrita poststreptococică şi crioglobulinemia Ag HBs-pozitivă, hipocomplementemia este frecventă şi importantă, în strînsă corelaţie cu incidenţa ridicată a afectării renale. Crioglobulinele sînt Ig bune activatoare de C şi cu potenţial lezional ridicat (Dammacco, 1986). Analiza histochimică a crioprecipitatelor din LES şi PAN-Ag HBs pozitivă a evidenţiat ADN nativ dublu catenar şi, respectiv, Ag HBs, IgM sau IgG crioprecipitabil, C_{1q} şi C_4 (Levo şi colab., 1977; Roberts şi colab. 1978; Invernizzi şi colab., 1986). Prezenţa C_{1q} în crioprecipitat demonstrează activarea C de către complexul antigen-anticorp.

Complementul seric este format dintr-un grup de 25 de proteine interactive (tabelul nr. 6.4.) (Frank, 1987). Activarea se produce în cascadă, cu bucle autocatalitice. Diverşi inhibitori şi inactivatori blochează, în condiţii normale, reacţia. Reacţia este iniţiată de Ig şi diverşi compuşi chimici nespecifici membranari (acid sialic, polizaharide etc.) sau umorali (proteina C reactivă, zymosan, factorul XII Hagemann, kinine, endotoxine, urat monosodic etc.). Din reacţie rezultă un *complex proteic cu efect membranolitic* (C_{56789})şi diverşi *produşi secundari* (peptide şi fragmente proteice) cu rol în inflamaţie, opsonizare şi imunoreglare (tabelul nr. 6.5).

Tabelul nr. 6.4

Acţiunea biologică şi bolile asociate deficienţei complementului

Componentul		Concentraţia (μg/ml)	Acţiunea	Boli asociate deficienţei
C_{1q}		250	Cuplează Ig	LES, glomerulonefrite, infecţii
C_{1r}		100	Activează C_{1s}	LES, infecţii
C_{1s}		80	Activează C_4 şi C_2	LES, infecţii
C_4	C_{4a}	430	Anafilatoxină	LES, infecţii
	C_{4b}		Cuplează membrane	LES, glomerulonefrite infecţii
C_2	C_{2a}	20	Activează C_3	LES, glomerulonefrite, infecţii
	C_{2b}		Cuplează C_{4b} Activează kalicreina	
C_3	C_{3a}	1300	Anafilatoxină (chemotaxis, vasodilataţie, degranulare)	Glomerulonefrite, infecţii
	C_{3b}		Ligand pentru CR1 Degranulare Parte din C_5-convertază	—
	C_{3c}		Ligand pentru CR3	—
	C_{3d}		Ligand pentru CR2	—
B	Ba	150	Chemotaxie	Infecţii
	Bb		Activează C_3	
D		2	Activează B	Infecţii
P		30	Stabilizează C_{3bBb}	Infecţii

(continuare tabel 6.4)

C_5	C_{5a}	75	Anafilaxină (chemotaxis, degranulare) Creşte aderenţa celulară Creşte producţia de radicali acizi	Infecţii
	C_{5b}		Activează C_{6789}	LES, glomerulonefrite
C_6 C_7 C_8 C_9		60 60 80 50	Liză celulară	Infecţii, LES
C_1 INH-EST		180	Inhibă C_{1q}	Edem angioneurotic ereditar, LES
C_{4BP}		250	Cofactorul I pentru degradarea C_{4b}	
I		50	Degradează C_{3b} şi C_{4b}	Infecţii
H		300	Cofactorul lui I pentru degradarea C_{3b}	Sindrom hemolitic-uremic
S şi VLDL			Controlează inserţia lui C_{56789} în membrane	Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
Carboxipeptidaza			Inactivează C_{3a} şi C_{5a}	—
CR1			Receptor pentru C_{3b}	Boli autoimune
CR2			Receptor pentru C_{3d}	—
CR3			Receptor pentru iC_{3b}	Infecţii, desprindere tardivă a cordonului ombilical
Acetilcolinesteraza			Controlează inserţia C_{56789} în membrane	Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

În mod schematic, activarea C parcurge 3 etape : fixarea pe celula-ţintă, formarea C_3-convertazei şi sinteza complexului de atac membranolitic. În raport cu desfăşurarea primelor două etape se disting două căi de activare a C : calea clasică şi cea alternă (fig. 6.3.).

Tabelul nr. 6.5

Acțiunile biologice ale complementului (adaptat după George și Glass, 1983)

Funcția biologică	Fragmentul
I. *Inflamație*	
• Anafilatoxine	C_{5a}, C_{3a}, C_{4a}
• Chemotactism	C_{3a}, C_{5a}, $C_{3b}Bb$, B_a, B_b
• Kinin-like	C_2
II. *Fagocitoză* (*opsonizare*)	C_{3b}
III. *Liză*	
• Celulară	C_{56789}
• Virală	C, C_3, C_{4b}
IV. *Imunoreglare*	
• Îndepărtarea CIC	C_{4b}, C_{3b}
• Solubilizarea CIC	C_{3b}
• Inhibiția migrării macrofagelor	B_b

A. În calea așa-zisă *clasică*, filogenetic mai nouă și cronologic prima descoperită (Ehrlich, 1900), activatorii specifici (Ig G și IgM) și nespecifici (proteina C reactivă, diverși anioni, endotoxine, virusuri ARN) cuplează C_{1q}

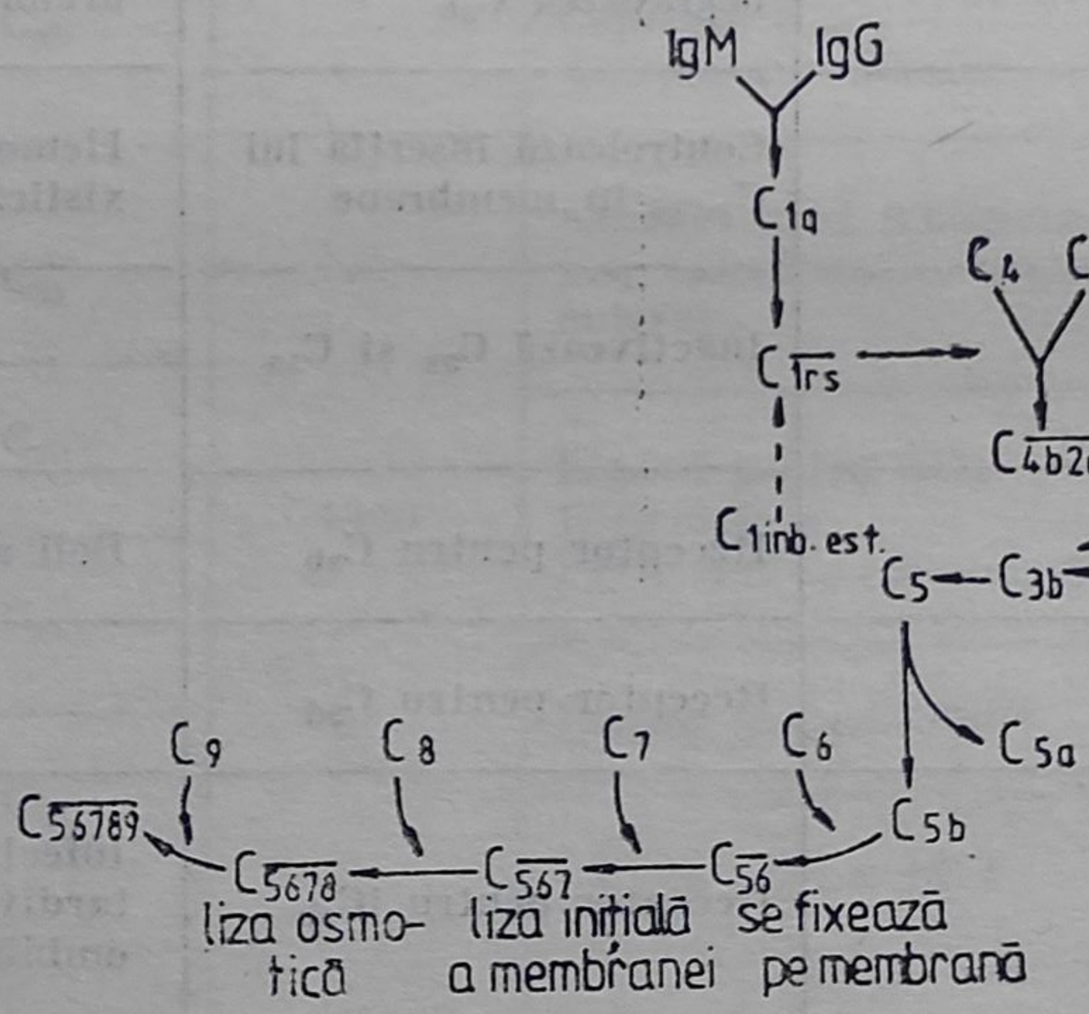


Fig. 6.3. — Calea *clasică* de activare a complementului seric.

și, secundar, induc modificări conformaționale în C_{1r} care se scindează autocatalitic. Cuplarea dintre fragmentul Fc și C_{1q} este posibilă numai dacă o moleculă IgM sau două molecule IgG alăturate s-au fixat pe antigen. În caz contrar, determinanții Fc nu interacționează cu C_{1q}.

C_{1r} activat scindează C_{1s} și generează o protează avînd ca substrat natural C_4 și C_2. Clivarea enzimatică a C_4 eliberează fragmentele C_{4a} și C_{4b}.

Fragmentul C_{4b} se fixează covalent pe complexul antigen-anticorp, prin transferul unui radical acil din gruparea tiolester pe radicalii OH sau NH_2. În absența complexului antigen-anticorp, radicalul acil reacționează în faza fluidă cu apa și inactivează C_{4b}. Fragmentul C_{4b} fixat pe complexul antigen-anticorp cuplează reversibil C_2 în prezența Mg^{++} și îl expune acțiunii proteazei C_{1s}. Din scindarea lui C_2 rezultă C_{2a} și C_{2b}. Fragmentul C_{2a} cuplat cu C_{4b} capătă proprietăți de C_3-convertază. Clivarea enzimatică a lui C_3 eliberează fragmentele C_{3a} și C_{3b}. Fragmentul C_{3b} posedă o grupare tiolester prin intermediul căreia se fixează covalent pe complexul antigen-anticorp. Mai multe fragmente C_{3b} reunite în jurul lui C_{4b2a} generează C_5-convertaza (Fearon, 1981; Whaley, 1985; Colten, 1985). Reacția este controlată de următorii 3 factori: *C_1 INH-EST*, care inhibă stoichiometric C_{1r} și C_{1s} activați; *C_{4BP}*, care se fixează pe C_4 și previne cuplajul cu C_2, accelerează disocierea C_{2a} de pe C_{4b} și expune pe C_{4b} la acțiunea proteolitică a lui I; *enzima proteolitică I*, care degradează C_{4b} în C_{4c} și C_{4d} (Lint și Gewurtz, 1981; Brown și colab., 1984; Frank, 1987).

B. În calea așa-zisă *alternă*, descoperită de Pillemar (1950), C_3 în faza fluidă relevă spontan o grupare tiolester și fixează proteina B (fig. 6.4). În această conformație, B este clivat de proteaza D, cu formarea compusului C_{Bb}. Fragmentul Bb scindează C_3 în C_{3a} și C_{3b} și generează C_{3bBb}. Fragmentul

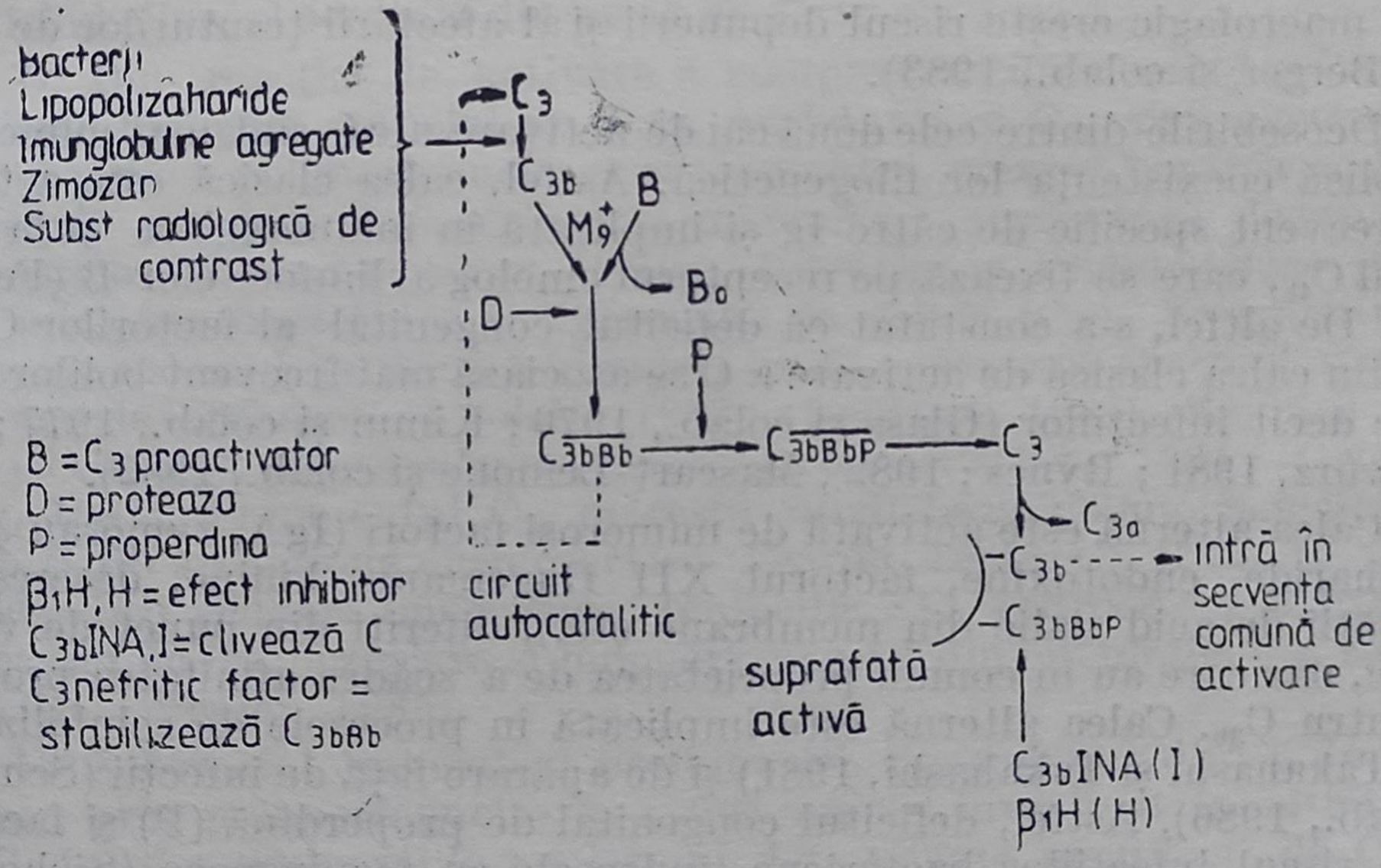


Fig. 6.4. — Calea *alternă* de activare a complementului seric.

C_{3b} rămîne în faza fluidă și se formează continuu, întrucît proteaza D nu se consumă. Proteina H controlează formarea C_{3bBb} prin fixarea pe C_{3b}, astfel încît previne cuplarea cu B, accelerează disocierea lui Bb și sensibilizează C_{3b} la acțiunea proteolitică a proteinei I (Fearon, 1981; Wilson și Dixon, 1986). Între proteinele B și H există o competiție pentru cuplarea C_{3b}. Întrucît afinitatea lui C_{3b} pentru H în faza fluidă este de 100 de ori mai mare decît pentru B, reacția se oprește în mod normal la acest nivel. Dacă fragmentul C_{3b} întîlnește un receptor specific (IgA, eritrocite, limfocite) sau nespecific, dar care scade interesul lui H pentru C_{3b} (zymosan și

alte polizaharide din membrana bacteriilor, nivelul redus de acid sialic etc.), C_{3b} se va fixa stabil pe membrana celulară şi gruparea C_{3bBb} va genera noi molecule de C_{3b} prin clivarea lui C_3. În aceste condiţii, între C_3 şi C_{3bBb} se formează o buclă autocatalitică care sporeşte producerea C_{3bBb}. Properdina şi factorul C_3 nefritic (IgG cu rol de autoanticorp) stabilizează compusul C_{3bBb}(Whaley, 1985). Mai multe grupări C_{3bBb} au proprietatea de C_5-convertază.

Între cele două căi de activare ale C sînt asemănări şi deosebiri. Astfel, ambele C_3-convertaze (C_{4b2a} şi C_{3bBb}) sînt complexe bimoleculare, în care proteazele C_{2a} şi Bb sînt codificate de locusuri alăturate ale cromozomului 6 (Hobart, 1986). De asemenea, ambele convertaze sînt activate exclusiv de componentele C_{4b} şi, respectiv, C_{3b}, singurele care se pot lega covalent de Ig, membrane etc. Se asigură astfel o acţiune selectivă a C asupra ţintei. Totodată, cele două căi ale C contribuie fiecare la înlăturarea CI din circulaţie, prin cuplarea fragmentului C_{3b} cu receptorul omolog CR1 de pe hematii, limfocite etc. Datorită densităţii ridicate a receptorilor CR1, celulele Kupffer şi macrofagele splenice preiau fragmentul C_{3b} de pe hematii şi limfocite şi, o dată cu el, CIC, pe care le fagocitează (clearence imunologic) (Schifferli şi colab., 1986). Deficitul congenital al fragmentului C_3 afectează indepărtarea CIC din circulaţie şi dereglează totodată homeostazia imună. Scăderea capacităţii de fagocitoză a CIC de către sistemul macrofagic creşte riscul depunerii şi al afectării ţesuturilor de către CIC (Berger şi colab., 1983).

Deosebirile dintre cele două căi de activare ale C sînt mai numeroase şi explică coexistenţa lor filogenetică. Astfel, calea clasică este activată mai frecvent specific de către Ig şi implicată în imunoreglare prin fragmentul C_{4b}, care se fixează pe receptorul omolog al limfocitelor B (Fearon, 1981). De altfel, s-a constatat că deficitul congenital al factorilor C_{1r}, C_4 şi C_2 din calea clasică de activare a C se asociază mai frecvent bolilor autoimune decît infecţiilor (Glass şi colab., 1976 ; Kimm şi colab., 1977 ; Lint şi Gewurz, 1981 ; Rynes ; 1982 ; Mascart-Lemone şi colab., 1982).

Calea alternă este activată de numeroşi factori (IgA, zymosan şi alte polizaharide, endotoxine, factorul XII Hagemann, kinine, descreşterea cantităţii de acid sialic din membrane etc.), diferiţi din punct de vedere chimic, dar care au în comun proprietatea de a scădea afinitatea proteinei H pentru C_{3b}. Calea alternă este implicată în procesele de solubilizare a CIC (Takahashi şi Takahashi, 1981) şi de apărare faţă de infecţii (Schifferli şi colab., 1986). Astfel, deficitul congenital de properdină (P) şi factor B creşte riscul infecţiilor bacteriene, îndeosebi cu meningococ (Sjöholm şi colab., 1988 ; Pacual şi Schifferli, 1988). Un rol deosebit se acordă căii alterne în patogeneza glomerulonefritei mezangiale cu depuneri de IgA (boala Berger), în a glomerulonefritei membranoproliferative de tip II asociată cu lipodistrofie şi factorul C_3 nefritic prezent, precum şi în patogeneza glomerulopatiei membranoase cu CI formate local. În aceste nefropatii, examenul microscopic în imunofluorescenţă a relevat depuneri glomerulare de C_3 şi factor B, fără C_{1q} sau C_4, iar în ser s-a constatat nivelul redus al factorilor B şi P, fără modificarea factorilor C_1 şi C_4 (Sissons şi colab., 1976 ; Whaley, 1985 ; Couser şi colab., 1986). Capacitatea căii alterne de a provoca leziuni renale independent de calea clasică explică prezenţa glomerulopatiilor la bolnavii cu deficite congenitale ale factorilor C_2, C_4, C_{1q}.

C. Activarea secvenței terminale efectorii de liză membranară (complexul de atac membranolitic) se face de către C_3-convertază în prezența C_{3b}. Fixarea mai multor fragmente C_{3b} în jurul C_3-convertazei (C_{4b2a} sau C_{3bBb}) conferă acesteia din urmă capacitatea de C_5-convertază. C_{3b} joacă un rol de receptor pentru C_5, care este clivat în C_{5a} și C_{5b}. Fragmentul C_{5b} se fixează pe receptorul membranar omolog. Legătura este stabilizată de C_6 și C_7. Complexul trimolecular $C_{5\,67}$ își orientează către exterior grupările hidrofobice și pătrunde în membrana celulară. Cuplarea lui C_8 crește gradul de penetranță a complexului în membrană și provoacă liză celulară moderată. Fixarea a 3—5 molecule de C_9 pe fiecare complex C_{5678} stabilizează structura acestuia și accelerează liza celulară. Complexul de atac membranolitic a fost vizualizat microscopoelectronic în membrana celulară, sub forma unui cilindru lung de 15 nm și cu diametrul intern de 10 nm. Cilindrul are la exterior grupări hidrofobice, care se fixează de stratul bilipidic membranar, iar la interior grupări hidrofilice, care facilitează pătrunderea apei în celulă. Prin porul tubular, apa pătrunde în celulă și, peste o anumită limită, membrana celulară se rupe (Fearon, 1981 ; Whaley, 1985 ; Frank, 1987). Secvența terminală efectorie a C provoacă leziuni tisulare prin formarea de pori în membrane sau prin liza lipidelor structurale. Reacția este controlată de proteinele S și VLDL, care se fixează pe componentul C_{89} și atenuează inserția acestuia în membrană. De asemenea, proteina CRl acționează protectiv, ca receptor membranar pentru C_{3b}, favorizînd clivajul acestuia din urmă de către proteina I.

D. Din reacția de activare a complementului rezultă produși cu activitate biologică (tabelul nr. 6.4). Astfel, C_{3a} și C_{5a} sînt chemotactic-pozitivi pentru polimorfonucleare și macrofage, cresc eliberarea enzimelor lizozomale din polimorfonuclare și macrofage, accelerează degranularea mastocitelor și produc vasodilatație. Intervin în imunoreglare (C_{3a}) și cresc aderența bacteriilor și virusurilor la celule (C_{5a}). Fragmentul C_{2b} activează sistemul kalikreină-kilinină, iar C_{4a} provoacă spasmul musculaturii netede (Johnson și colab., 1983 ; Cochrane, 1983). Produșii C_{4b} și C_{3b} accelerează degranularea macrofagelor (Parker, 1984 ; George și Glass, 1983). Fragmentul C_{3c} mărește citodiabaza polimorfonuclearelor, iar Ba și Bb au acțione chemotactică (Fearon, 1981). C_{4b} și C_{3b} se fixează pe receptorii celulari (macrofage, limfocite NK, eritrocite) și participă la procesul de imunoreglare și îndepărtare a CI din circulație. C_{3b} solubilizează CIC (Whaley, 1985).

E. Substratul lezional al proteinuriei, dependentă direct de C sau mediată prin polimorfonucleare, a fost amplu investigat în ultimii ani. Astfel, în glomerulopatiile cu leziuni determinate nemijlocit de C, proteinuria are caracter neselectiv, pierderile realizîndu-se prin pori cu dimensiuni mari. Studii de clearence fracționat cu dextran și peroxidază cu dimensiuni și sarcini electrice prestabilite, precum și studii histochimice efectuate atît în glomerulopatii experimentale (nefrite Heymann), cît și umane (glomerulopatia membranoasă) au arătat că MBG pierde capacitatea de discriminare a particulelor în funcție de dimensiuni și, într-o proporție mai redusă, după sarcina electrică (Rennke și colab., 1978). Cercetări ultrastructurale efectuate cu trasori electronodenși au relevat că moleculele trasor trec prin MBG, indiferent de sarcina electrică, prin locul unde se găsesc depozitele granulare subepiteliale. Totodată s-a obser-

vat desprinderea proceselor podocitare de pe MBG și ruperea diafragmei fantei de filtrare (Couser și Salant, 1981 ; Schifferli și Ng, 1989).

În glomerulopatiile dependente de C și mediate de neutrofile (nefrita nefrotoxică) s-a remarcat agravarea proteinuriei o dată cu apariția polimorfonuclearelor în MBG (Cochrane și colab., 1965 ; Unanue și colab., 1967). Studii microscopice au relevat că celulele endoteliale sînt dislocate de pe MBG de polimorfonucleare degranulate (Couser și Salant, 1981). În urină s-au găsit proteine, fragmente de MBG și enzime lizozomale provenite din polimorfonuclearele degranulate (Johnson și colab., 1983). Anafilatoxinele C_{3a} și C_{5a} atrag polimorfonuclearele și, totodată, stimulează producția și eliberarea de enzime lizozomale și de radicalii superoxid și peroxid citotoxici. Fragmentul C_{3b} fixează polimorfonuclearele în țesuturi prin intermediul receptorului membranar omolog, accentuînd astfel acțiunea distructivă a acestora.

Tabelul nr. 6.6

Principalele glomerulopatii umane în raport cu nivelul CH_{50}

I. HIPOCOMPLEMENTEMICE
1. LES (90—95%)
2. Membranoproliferativă de tip II (95—100%)
3. Acută poststreptococică mixtă (75%)
4. Crioglobulinemică mixtă (75%)
5. Rapid progresivă postinfecțioasă
6. Endocardită bacteriană subacută
7. Post-transplant
8. Anemia falciformă
9. Purpura Henoch-Schönlein
10. PAN (19%)
II. NORMOCOMPLEMENTEMICE
1. Nefroză lipoidică
2. Scleroză focală glomerulară
3. Glomerulopatia membranoasă primitivă
4. Glomerulopatia rapid progresivă primară
5. Sindromul Goodpasture

În tabelul nr. 6.6 redăm principalele glomerulopatii în care C este implicat în apariția leziunilor glomerulare. Este de remarcat că, în mare parte, C este incriminat în patogeneza glomerulopatiilor umane pe baza unor dovezi de natură corelativă. Simpla prezență a C în leziunile glomerulare nu este o probă suficientă, întrucît C poate fi captat de glomerul și rămîne pasiv, fără rol patogenic.

6.1.1.1.4.2. *Prostaglandinele*, leucotrinele, lipoxinele, 6-HETE și 12-HETE sînt derivați biologic activi ai acidului arahidonic sintetizați de majoritatea celulelor. Leucocitele, trombocitele, celulele endoteliale etc., stimulate specific (Ig) și nespecific (factori fizici, chimici etc.), eliberează acidul arahidonic din membrana celulară sub acțiunea fosfolipazei C și a diacilglicerolipazei dependentă de Ca^{+2} (Serafin și Austen, 1987). Acidul arahidonic este rapid oxidat enzimatic și, în raport cu tipul de enzimă implicată în reacție, formează diverși compuși. Astfel *ciclooxigenaza* generează prostaglandinele PGD_2, E_2, F_{2alfa}, tromboxan A_2 și prostaciclina, iar 5-și 11-lipooxigenaza produc leucotrinele LTB_4, C_4, D_4 și lipoxinele LXA și LXB, 5-HETE și 12-HETE (Weksler și Goldstein, 1980). Derivații acidului arahidonic au o durată de viață scurtă. Ei acționează local, intra- și pericelular (hormoni locali). Nu posedă activități specifice. De regulă, potențează acțiunea altor factori (Moreus, 1985).

Într-o primă etapă, ciclooxigenaza oxidează și ciclizează acidul arahidonic. Din reacție rezultă două endoperoxidaze instabile : PGG_2 și PGH_2. În continuare, reacția diferă în raport cu echipamentul enzimatic

specific fiecărei celule. Ca urmare, în mastocite se formează predominant PGD_2, în polimorfonucleare și macrofage- PGE_2, în trombocite — tromboxanul A_2, în celulele endoteliale — prostaciclina (PGI_2), în rinichi — PGE_2 etc. (Goldman și Goetzl, 1983 ; Oates și colab., 1988).

Prostaglandina PGE_2, sintetizată de celulele epiteliale și mezangiale glomerulare, produce vasodilatație, crește permeabilitatea membranară, amplifică chemotactismul polimorfonuclearelor și acțiunea locală a aminelor vasoactive. PGE_2 mărește fluxul (Q_G) și presiunea transcapilară (Δp) de filtrare glomerulară și deci, implicit, crește filtrarea proteinelor (Weber, 1980).

Scăderea nivelului PGE_2 prin inhibarea ciclooxigenazei (indometacin, ibuprofen etc.) alterează hemodinamica intraglomerulară și, secundar, crește retenția azotată (Kimberly și colab., 1978 ; Morrison, 1980). Totodată, s-a constatat că inhibitorii ciclooxigenazei reduc debitul proteinuriei în diverse glomerulopatii. Întrucît inhibitorii de ciclooxigenază scad rapid proteinuria și în strînsă corelație cu creșterea retenției azotate, se presupune că acțiunea acestora este mediată hemodinamic și nu prin efect antiinflamator (Michielson și Varenterghem, 1983).

Administrarea experimentală a PGE_2 în glomerulonefrite ameliorează hemodinamica intraglomerulară și, în unele cazuri, reduce nivelul creatininei (Wilson și Dixon, 1986). Pe de altă parte însă, PGE_2 menține activ fluxul vascular către glomerulii afectați, astfel încît potențează acțiunea deletorie a aminelor vasoactive. De asemenea, PGE_2, împreună cu PGI_2 și PGD_2, amplifică chemotactismul atractanților leucocitari (C_{5a}, LTB_4 etc.) și crește permeabilitatea vasculară, agravînd inflamația (Serafin și Austen, 1987).

6.1.1.1.4.3. *Leucotrienele* derivă din acidul arahidonic. Sub acțiunea CI și a Ca^{2+} acidul arahidonic este eliberat din membrana mastocitelor, bazofilelor, eozinofilelor și transformat de către 5-lipooxigenază într-un epoxid instabil (LTA_4). Acesta este hidrolizat enzimatic și convertit în LTB_4, care, datorită proprietăților de ionofor calcic, stimulează migrarea leucocitelor, producerea și eliberarea enzimelor lizozomale și a radicalilor liberi oxidativi. Indirect, cresc fluxul și permeabilitatea vasculară (Samuelsson și colab., 1987). Prin conjugarea LTB_4 cu glutation se formează LTC_4. Pierderea unui reziduu gama-glutamil dă naștere la LTD_4, iar a unei molecule de glicină la LTE_4. Leucotrienele C_4, D_4 și E_4 sînt proinflamatorii, bronhoconstrictive (de 30—100 ori mai active decît histamina la aceeași concentrație molară), depresante cardiac și vasodilatatorii. Împreună, ele formează „substanța cu răspuns lent al anafilaxiei" (SRS-A) (Serafin și Austen, 1987). Leucotrienele participă în reacțiile de hipersensibilizare imediată și sînt implicate ca mediatori în patogeneza unor glomerulopatii (Stenson și Parker, 1984; Lewis și colab. 1991).

6.1.1.1.4.4. *Lipoxinele* provin din acidul arahidonic sub acțiunea 5- și 15-lipooxigenazei. Lipoxina A (LXA) posedă proprietăți proinflamatorii (chemotactic pozitivă, stimulează producerea de radicali liberi oxidativi), bronhospastice, vasodilatatorii și reglatorii ale fluxului capilar glomerular, independent de prostaglandine, tromboxan A_2 sau leucotriene ; scade rezistența exclusiv la nivelul arteriolei aferente, fără interesarea

arteriolei eferente. Lipoxina B (LMB) inactivează limfocitele NK (Samuelsson şi colab., 1987 ; Lewis şi colab., 1991).

6.1.1.1.4.5. *Histamina şi serotonina* eliberate prin stimularea mastocitelor, bazofilelor şi trombocitelor de către CIC fixate pe receptorii Fc provoacă vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare, leziuni endoteliale etc. Aceste modificări facilitează fixarea CIC în endoteliul vascular şi propagarea inflamaţiei în ţesuturi. Blocarea acţiunii aminelor vasoactive cu aprotinin (Trasylol) reduce depunerea CIC în capilarele glomerulare şi scade proteinuria în forma acută de boală a serului, dar nu şi în forma cronică, mai apropiată ca aspect histologic de glomerulopatiile umane (Van Es, 1981 ; Couser şi Salant, 1982).

6.1.1.1.4.6. *Bradikinina* este un peptid format prin clivarea enzimatică a kininogenului plasmatic de către kalikreină. Bradikinina produce vasodilataţie arteriolară, vasoconstricţie venulară, creşterea permeabilităţii vasculare, potenţarea activităţii aminelor vasoactive şi a prostaglandinelor (Cochrane, 1981 ; Johnson şi colab., 1983). Bradikinina joacă deci rol proinflamator, creşte fluxul glomerular, inclusiv în glomerulii bolnavi, activează factorul XII Hagemann şi calea aşa-zis alternă a C (Cochrane, 1983). Deşi nu există dovezi directe care să implice bradikinina în patogeneza glomerulopatiilor umane, se admite că ea favorizează extinderea inflamaţiei în glomerul, agravează leziunile preexistente şi că, prin intermediul factorului XII Hagemann şi a C participă în patogeneza sindromului nefrotic (Johnson şi colab., 1983).

6.1.1.1.4.7. *Angiotensina II* provoacă proteinuria selectivă tranzitorie prin modificări hemodinamice intraglomerulare. Astfel, angiotensina II produce spasmul arteriolei eferente şi, secundar, creşte presiunea efectivă de filtrare (Δp). Totodată, angiotensina II contractă celulele mezangiale şi, secundar, scade suprafaţa efectivă de filtrare şi coeficientul Kf (Couser şi Salant, 1982).

6.1.1.1.4.8. *Factorii coagulării* participă la iniţierea şi evoluţia leziunilor glomerulare. Rinichiul este susceptibil la acţiunea factorilor coagulării datorită particularităţilor morfofuncţionale ale circulaţiei renale (flux sanguin ridicat, suprafaţă de filtrare capilară, mare, curgere turbulentă etc .) Dovezi experimentale şi observaţii efectuate în patologia umană implică factorii coagulării în patogeneza leziunilor glomerulare.

Experimental s-a constatat că provocarea coagulării intravasculare diseminate (CID) prin injectarea de material trombogen agravează tabloul histologic şi evoluţia glomerulopatiei mediate de Ac anti-MBG sau CIC. Gradul de proliferare celulară, numărul de excrescenţe semilunare glomerulare şi frecvenţa insuficienţei renale sînt mai mari la animalele care asociază CID. Astfel, s-a demonstrat că fibrina şi aminele eliberate de trombocite (serotonina, histamina) provoacă microleziuni endoteliale, care facilitează fixarea Ac şi CIC (Fauci, 1978 ; Border, 1983). Factorul de activare plachetară, tromboxanul A_2, serotonina şi histamina eliberate din trombocite, precum şi bradikinina rezultată din activarea complexului *factor XII Hagemann — kininogen cu masă moleculară mare — prekalikreină*, modifică hemodinamica intraglomerulară, cresc permeabilitatea

capilară şi facilitează fixarea şi dispersia reactanţilor imuni în glomerul (Cochrane, 1983 ; Parker, 1984).

Factorul de creştere eliberat de plachete este un agent mitogen puternic, care stimulează proliferarea celulelor endoteliale, mezangiale şi a fibrelor musculare netede (Rubin şi colab., 1988 ; Frampton şi colab. 1988). Sub acţiunea aceluiaşi factor şi a fibrinei creşte sinteza matrixului mezangial şi al fibrelor de colagen implicate în procesul de scleroză glomerulară (Klahr şi colab., 1988). Totodată, fibrina şi factorul de creştere eliberat de plachete în spaţiul urinar al capsulei Bowman provoacă proliferarea şi diferenţierea epitelioidă a macrofagelor, trombocitelor şi, posibil, a celulelor epiteliale parietale, care, împreună, formează excrescenţele semilunare glomerulare (Parker, 1984 ; Wilson şi Dixon, 1986). În structura excrescenţelor glomerulare s-au identificat macrofage, trombocite sau Ag trombocitare şi fibrină. În culturi de ţesuturi, fibrina şi factorul de creştere de origină trombocitară stimulează proliferarea şi diferenţierea epitelioidă a macrofagelor (Bolton şi Couser, 1979 ; Border, 1983).

Sub acţiunea factorului XII Hagemann, activat de suprafeţele electronegative şi de kalikreină, se declanşează cascada coagulării la nivel intra- şi extracapilar glomerular, cu formare de trombi ocluzivi capilari şi ischemie locală secundară. Factorul de activare plachetar, eliberat de polimorfonucleare, macrofage etc., şi tromboxanul A_2 stimulează eliberarea factorului plachetar 3 (PF3), a factorului plachetar 4 (PF4) şi a heparinazei. PF3 declanşează componenta extrinsecă a coagulării. Faptul că din leziunile glomerulare lipseşte factorul VIII activat, comun căii intrinsece şi extrinsece a coagulării, sugerează că fibrina s-a format pe o altă cale, independentă de factorul VIII şi trombină, probabil prin activarea fibrinogenului direct de către CIC (Wilson şi Dixon, 1986 ; Klahr, 1988). PF4 este un produs puternic cationic, care neutralizează sarcinile electronegative din MBG şi provoacă proteinurie. Heparinaza degradează moleculele electronegative de heparansulfat şi afectează capacitatea de filtrare selectivă electrostatică a MBG (Parker, 1984).

Factorii coagulării amplifică modificările inflamatorii. Astfel, *fibrina* şi peptidele rezultate din degradarea fibrinogenului cresc permeabilitatea capilară şi sînt chemotactic pozitive pentru polimorfonucleare şi macrofage ; factorul de creştere de origine plachetară este chemotactic pozitiv şi stimulează eliberarea prostaglandinelor, leucotrienelor, radicalilor liberi oxidativi din polimorfonucleare şi macrofage ; tromboxanul A_2 creşte aderenţa neutrofilelor ; factorul XII Hagemann activat este, simultan, implicat în coagulare, fibrinoliză, producerea kininelor şi activarea căii alterne şi clasice a C (Cochrane, 1983 ; Kaplan, 1985). *Kalikreina*, rezultată din prekalikreină sub acţiunea complexului *factor XII activat- kininogen* cu greutate moleculară mare — suprafaţă electronegativă atrage şi agregă polimorfonuclearele şi macrofagele şi totodată activează calea alternă a C prin intermediul factorului B. *Bradikinina* eliberată din kininogen provoacă vasodilataţie şi creşte permeabilitatea vasculară, îndeosebi la nivelul venulei postcapilare. *Plasmina* provenită din plasminogen sub acţiunea kalikreinei activează C_{1q} şi clivează direct C_3 (Henson, 1985 ; Kaplan, 1985). Între factorul XII Hagemann, sistemul kinine-kininogen şi cele două căi de activare ale C se formează bucle autocatalitice, care, în condiţii patologice, se potenţează reciproc. Astfel, CI iniţiază procesul

de coagulare prin activarea factorului XII Hagemann de către poli-sau lipopolizaharidele din complex. De asemenea, CI activează trombocitele prin intermediul fragmentului Fc. La rîndul lor, factorii coagulării lezează endoteliul capilar şi facilitează depunerea CI intraglomerular.

Încercările de a preveni sau bloca leziunile glomerulare provocate de Ac anti-MBG sau CIC cu anticoagulante şi/sau antiagregante trombocitare s-au dovedit, în ansamblul lor, infructuoase. Cele mai bune rezultate s-au obţinut în formele medii de glomerulopatie cu Ac anti-MBG, la care administrarea de ancrod (produs extras din veninul viperei malaesiene) a reuşit să reducă, într-o mai mare măsură decît heparina sau antivitaminele K, gradul de afectare glomerulară, excrescenţele semilunare glomerulare şi nivelul insuficienţei renale. Nici unul dintre anticoagulante nu a ameliorat proteinuria (Border, 1983 ; Wilson şi Dixon 1986). În glomerulopatiile mediate de CIC, ancrodul s-a dovedit de asemenea superior heparinei şi antivitaminelor K în ceea ce priveşte reducerea gravităţii leziunilor glomerulare şi prevenirea insuficienţei renale.

Participarea factorilor coagulării în patogeneza glomerulopatiilor umane este sugerată de prezenţa trombilor în capilarele glomerulare din purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic, eclampsie, necroza corticală renală, hipertensiunea arterială cu evoluţie accelerată, LES, sclerodermie etc. (Riggs şi Eknoyan, 1983 ; Conger şi Anderson, 1983 ; Katz şi Lindheimer, 1983 ; Weidmann, 1983 ; Baldwin, 1983 ; Rocco şi Hurd, 1986 ; Balow şi colab., 1986). În excrescenţele semilunare glomerulare s-au evidenţiat fibrină, macrofage şi trombocite degranulate, iar în peretele capilarelor-material fibrinoid (Adu şi Cameron, 1982 ; Koffler şi Kunkel, 1982 ; Border, 1983 ; Wilson şi Dixon, 1985 ; Balow şi colab., 1987). În nefropatia lupică s-a constatat că turn-over-ul trombocitelor în compartimentul renal este ridicat, iar în serul şi urina bolnavilor s-au găsit factorii XII, XI şi, ocazional, VIII activaţi, precum şi produşi de degradare ai fibrinei (PDF) (Reagan şi colab., 1974 ; Hardin şi colab., 1978 ; Frampton şi colab., 1988). Prezenţa fibrinei în glomeruli nu implică în mod necesar activarea factorilor coagulării, întrucît scindarea fibrinogenului se poate realiza independent de acţiunea trombinei, prin intermediul CIC. Deoarece rinichiul participă în metabolismul PDF, creşterea acestora în serul şi urina bolnavilor cu glomerulonefrită are semnificaţii multiple şi, deci, în acest caz, este nespecifică coagulării intravasculare diseminate. Astfel, creşterea PDF în ser poate fi expresia scăderii filtratului glomerular, în timp ce creşterea urinară a PDF şi a albuminei reflectă alterarea capacităţii de filtrare glomerulară. Variaţiile PDF în ser sau urină devin mai semnificative în contextul determinării numărului de trombocite, a concentraţiei fibrinogenului, factorului VIII, creatininei serice şi urinare.

Rezultatele terapiei anticoagulante şi/sau antiagregante trombocitare în nefropatiile umane sînt contradictorii. Astfel, unii autori raportează reducerea gradului de insuficienţă renală în nefropatia lupică după administrarea de heparină şi dipiridamol (Zimmermann şi colab., 1983 ; Donadio şi colab., 1983), în timp ce alţi autori nu constată ameliorări (vezi cap. 14.2) (Koffler şi Kunkel, 1983 ; Baldwin, 1983 ; Border, 1983).

În concluzie, deşi nu deţinem dovezi directe asupra participării factorilor coagulării în patogeneza leziunilor glomerulare, date experimentale

sugerează implicarea coagulării cel puţin în apariţia excrescenţelor semilunare glomerulare şi a sclerozei glomerulare. Concluzile studiilor terapeutice au relevanţă limitată întrucît coagularea este parte din procesul patogenic mai larg al glomerulopatiilor. Cu toate acestea, în purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic, eclampsie, hipertensiunea arterială cu evoluţie accelerată, sclerodermie, unele forme de LES etc., factorii coagulării sînt activ implicaţi în patogeneza leziunilor glomerulare.

6.1.1.1.4.9. *Leziuni glomerulare şi proteinurie dependente de polimorfonucleare.* Numeroase cercetări au demonstrat că polimorfonuclearele neutrofile sînt nemijlocit implicate în patogeneza leziunilor glomerulare. În faza heterologă a nefritei nefrotoxice provocate prin administrarea de anticorpi anti-MBG, neutrofilele acţionează dependent de C, în timp ce în faza autologă a nefritei, produsă la iepure cu anticorpi anti-MBG de oaie, neutrofilele provoacă leziuni independente de C. În primul exemplu, C recrutează şi activează polimorfonuclearele prin intermediul anafilotoxinelor C_{3a} şi C_{5a}. Astfel, la 15—30 de minute după identificarea prin imunofluorescenţă a C_3 în glomerul apar mononucleare şi polimorfonucleare; la 4 ore, infiltratul conţine predominant polimorfonucleare, iar proteinuria devine masivă şi neselectivă; după 8—10 ore, polimorfonuclearele scad, iar după 24 de ore dispar (Cochrane şi colab., 1965). Depletizarea animalelor de C cu venin de viperă previne apariţia infiltratului inflamator, în timp ce depletizarea de neutrofile cu seruri specifice sau agenţi alchilanţi medulotoxici (azotiperită) reduce nivelul proteinuriei (Couser şi Salant, 1982). În faza autologă a nefritei provocate la iepure cu anticorpi anti-MBG de oaie, prezenţa C nu este necesară pentru apariţia infiltratului şi a proteinuriei. În acest caz, fixarea şi activarea polimorfonuclearelor se realizează prin intermediul fragmentului Fc al anticorpilor fixaţi pe MBG.

Polimorfonuclearele neutrofile produc leziuni glomerulare cu acelaşi arsenal de mecanisme cu care distrug şi bacteriile: liză enzimatică şi citotoxicitate oxidativă (tabelul nr. 6.7).

Diverşi factori specifici (anafilotoxinele C_{3a} şi C_{5a}, produsul C_{3b}, fragmentul Fc al Ig) şi nespecifici (endotoxine, radicali liberi oxidativi etc.) induc sinteza şi excreţia enzimelor lizozomale şi activează metabolismul oxidativ al neutrofilelor (Cates, 1981; Parker, 1984; Malech şi Gallin, 1987). *Proteazele* (catepsina D şi F, triptaza, chimaza etc.), *elastazele*, *colagenazele* etc. au capacitate distructivă tisulară bine dovedită. Astfel, *in vitro*, lizatul lizozomal din neutrofile fragmentează MBG de iepure (Johnson şi colab., 1983). În urina şobolanilor cu nefrită nefrotoxică s-au găsit fragmente de MBG, alături de enzime lizozomale (Couser şi Salant, 1982). Triptaza şi chimaza lizozomală sînt incriminate în digestia MB vasculare şi degradarea nucleului peptidic al proteoglicanilor din MBG (Serafin şi Austen, 1987). Cu toate acestea, inhibitorii protazelor (alfa-1-antitripsina, Trasylolul), administraţi profilactic, nu previn şi nu reduc proteinuria. Studii recente demonstrează că, de fapt, enzimele lizozomale proteolitice au o contribuţie redusă la liza celulară. Rolul lor principal este de a activa calea alternă a C şi sistemul kalikreină-bradikinină. Prin aceasta, enzimele lizozomale iniţiază şi agravează inflamaţia (Johnson şi colab., 1983; Cochrane, 1983; Malech şi Gallin, 1987).

Un loc mai important în patogeneza leziunilor glomerulare îl ocupă *produşii de metabolism oxidativ ai neutrofilelor* (Lehrer şi Babior, 1988). Astfel, radicalii liberi oxidativi proveniţi din neutrofile şi din celulele

Tabelul nr. 6.7

Mecanismele citotoxicităţii provocate de polimorfonucleare

I. Liză enzimatică
• proteaze (catepsinele D şi E, triptaza, chimaza etc.)
• elastaze
• colagenaze
II. Citotoxicitate oxidativă
• superoxid (O^-)
• peroxid de hidrogen (H_2O_2)
• hidroxil (OH^-)
• acidul hipocloros (HOCl)

mezangiale degradează compuşii structurali ai glomerulului, printre care proteoglicanii, colagenul, elastina, hidrocarbonaţii, lipidele şi lipoproteinele. De asemenea, radicalii liberi oxidativi afectează endoteliul vascular, ADN-ul, limfocitele, astfel încît interferă cu funcţia membranelor, cu imunoreglarea, expresia genetică etc. (Cross şi colab., 1987; Malech şi Gallin, 1987; Imlay şi Linn, 1988).

Într-o primă etapă, superoxidul (0^-) şi peroxidul de hidrogen ($H_2O_2^-$), rezultaţi din catena de transport electronic a ciclului respirator sau din ciclul redox celular, provoacă direct leziuni tisulare (McCord, 1985). În prezenţa Fe^{3+} provenit din transferină, feritină, hemoglobină şi rezerva citosolică celulară, peroxidul de hidrogen generează grupări hidroxil (OH^-) (reacţia Haber-Weiss). Grupările hidroxil au potenţial lezional ridicat şi sînt responsabile de depletizarea celulelor în NADH, glutation redus şi ATP (Weiss, 1983). De asemenea, în prezenţa clorului şi a mieloperoxidazelor din neutrofile, peroxidul de hidrogen generează acid hipocloros (HOCl) şi diverşi produşi secundari citotoxici, printre care cloramina. Acidul hipocloros este unul dintre cei mai puternici agenţi oxidaţi (Segal, 1985).

$$O_2 + e^- = O^-_2$$

$$O_2^- + O_2^- = O_2^{--} + O_2$$

$$O_2^{--} + 2H^+ = H_2O_2$$

$$H_2O_2 + O_2^- = OH^\cdot + OH^{--} + O_2$$

Eliberarea Ca^{2+} din cisternele sarcoplasmatice şi apariţia radicalilor peroxi şi alkoxi, a aldehidelor etc. amplifică distrugerile celulare. Ţinînd seama că rezerva antioxidantă celulară de glutation redus şi NADH este limitată şi că, pe măsură ce leziunile se extind, din compartimentele

celulei se devarsă tot mai mult Fe^{3+} și Ca^{2+}, rezultă că procesul distructiv celular se autoîntreține. În același timp, radicalii liberi oxidativi sînt chemotactic-pozitivi pentru neutrofile, care, la rîndul lor, sporesc distrugerile tisulare prin aport suplimentar de enzime proteolitice și radicali liberi oxidativi (Cross și colab., 1987). Totodată, acidul hipocloros degradează antiproteazele protectoare tisulare și, astfel, expune și mai mult țesuturile la acțiunea distructivă a enzimelor proteolitice (Weiss, 1983).

Rezultă deci că radicalii liberi oxidativi dețin un potențial lezional tisular ridicat și că procesul distructiv se amplifică prin bucle feed-back pozitive. Reacția este temperată de superoxid-dismutază (SOD) și de catalază, care degradează superoxidul și, respectiv, hidrogen-peroxidul, precum și de glutation-peroxidază și de lactoferitină, care fixează Fe^{3+}.

Există numeroase dovezi indirecte (creșterea ratei de peroxidare a lipidelor din țesuturi, efectul benefic al antioxidanților etc.) pe baza cărora radicalii liberi oxidativi sînt implicați în nefrita nefrotoxică, nefropatia provocată de aminoglicozide sau doxorubicină și în unele glomerulopatii mediate de CI (Cross și colab., 1987 ; Malech și Galli, 1987). Astfel, administrarea profilactică de SOD, catalază sau de neutralizanți ai radicalului hidroxi reduce gravitatea vasculitei din cadrul reacției Arthus (Johnson și colab., 1983). Pe de altă parte însă, încercări terapeutice efectuate cu diverși chelatori de Fe (desferioxiamina) în vasculitele experimentale s-au dovedit infructuoase. Insuccesele terapiei cu agenți antioxidanți sînt, în principal, determinate de administrarea antioxidanților tardiv, după producerea radicalilor liberi oxidanți *in situ*. Efectul terapeutic al chelatorilor moderni de Fe cu acțiune intracelulară (2—3-dihidroxibenzoat și fenanthrolina), al inhibitorilor de xantinoxidază (allopurinol) și al antiinflamatoarelor nesteroidiene este în curs de evaluare (Cross și colab., 1987).

Totodată, polimorfonuclearele neutrofile intervin în patogeneza leziunilor glomerulare prin activarea leukotrienelor LTC_4, LTD_3 și LTE_4, eliberarea kininelor din kininogen, activarea tromboplastinei și a factorului XII Hagemann, stimularea mastocitelor etc. (Johnson și colab., 1983). În concluzie, polimorfonuclearele joacă un rol important în producerea leziunilor glomerulare prin radicalii liberi oxidativi, enzimele lizozomale, prostaglandine, leucotriene, activarea C și a factorilor coagulării.

Polimorfonuclearele bazofile activate eliberează amine vaso-active și factorul de activare plachetară (PAF). Acestea cresc permeabilitatea vasculară și favorizează depunerea CIC în zonele unde s-au format agregatele plachetare (Cochrane, 1981).

6.1.1.1.4.10. *Leziuni glomerulare și proteinurie mediate de macrofage.* Macrofagele dețin un rol important în imunoreglare, apărarea antibacteriană și antitumorală, precum și în răspunsul inflamator. (Kimberly și Ralph, 1983). Macrofagele fagocitează reactanții imuni și, prin aceasta, reduc riscul leziunilor produse de CI. Macrofagele activate secretă enzime proteolitice, radicali liberi oxidativi etc. cu ridicat potențial lezional.

Anafilatoxinele C_{3a} și C_{5a}, fragmentul C_{4a}, chemoatractanții secretați de neutrofile, interferonul gama produs de limfocitele T sensibilizate, fragmentul Fc al Ig, precum și diverse endotoxine și antigene tisulare etc. recrutează și activează macrofagele (Murray, 1988). Macrofagele activate secretă aproape 100 de substanțe distincte implicate în diverse activități biologice (tabelul nr. 6.8) (Johnson, 1988).

Numeroase studii au demonstrat rolul macrofagelor în fagocitoza reactanţilor imuni glomerulari şi în producerea leziunilor inclusiv a excrescenţelor semilunare glomerulare. Astfel, macrofagele fagocitează depozitele imune mezangiale formate după injectarea de CI preformate (Johnson şi colab., 1983). În faza autologă a nefritei nefrotoxice (obţinută prin formarea de CI locale între IgG heterologi anti-MBG şi Ac autologi anti-IgG administraţi pasiv), precum şi în boala serului acută s-a constatat că la 48—72 de ore, concomitent cu apariţia proteinuriei, se constituie un infiltrat inflamator format din mononucleare (Couser şi Salant, 1982). Depletizarea animalelor de macrofage cu seruri specifice sau prin iradiere a prevenit apariţia proteinuriei, în timp ce depletizarea de C nu a avut nici un efect. Utilizarea unor Ig lipsite de fragmentul Fc necesar imunoaderenţei şi activării macrofagelor a limitat formarea infiltratului inflamator a şi proteinuriei. Atît în nefrita Masugi, cît şi în boala serului acută, macrofagele sînt primele elemente celulare care apar în glomerul şi formează majoritatea (76%) infiltratului inflamator. După apariţia polimorfonuclearelor, macrofagele persistă în focarul inflamator peste 120 de zile şi sînt responsabile de proteinuria tardivă din nefrita nefrotoxică (Van Es, 1981; Johnson şi colab., 1983). Mecanismul lezional este asemănător cu acela al polimorfonuclearelor neutrofile şi recunoaşte acţiunea conjugată a proteazelor şi radicalilor liberi oxidativi.

Tabelul nr. 6.8

Funcţiile macrofagului

1. *Imunoreglatorie* : prelucrează şi prezintă antigenul limfocitelor T ;
   fagocitează reactanţii imuni ;
   secretă interleukina 1, interferon alfa şi beta.
2. *Antibacteriană* : fagocitează bacilul Koch, *Toxoplasma*, *Listeria*, fungi etc.
3. *Antitumorală* : omoară celulele tumorale prin factorul de necroză tumorală, lizozim, proteinaze, radicali liberi oxidativi.
4. *Proinflamatorie* : stimulează chemotactismul, fagocitoza, pinocitoza ;
   secretă prostaglandine, leukotriene, fibronectină, componente ale C etc.
5. *Liză şi reparaţie tisulară* : distrug ţesuturile prin radicalii liberi oxidativi şi prin proteinaze, arginaze, hidrolaze acide, elastaze, lipoproteinlipaze.

Macrofagele contribuie activ la formarea excrescenţelor semilunare glomerulare. Studii efectuate cu macrofage marcate radioactiv au demonstrat că mononuclearele din infiltratul inflamator au origine medulară. După unii autori sub acţiunea unor factori trombocitari şi a fibrinei, macrofagele migrează, se diferenţiază epitelioid şi intră în compoziţia excrescenţelor glomerulare (Border, 1983). După alţi autori, macrofagele stimulează proliferarea celulalelor endoteliale şi mezangiale (Johnson şi colab., 1983).

Studii relativ recente efectuate în glomerulopatiile umane cu anticorpi monoclonali, precum şi cercetarea corpilor X în macrofagele transplantului renal inter-sexe au stabilit că în excrescenţele semilunare glomerulare se găsesc macrofage de origine extrarenală. Cercetări histochimice, precum şi stimularea macrofagelor cu produşi identificaţi în focarul inflamator (fibronectin, produşi de degradare ai fibrinei, factorul de creştere secretat de trombocite etc.) au demonstrat disponibilitatea şi contribuţia macrofagelor la hipercelularitatea glomerulară (Lu şi Unanue, 1985; Wilson şi Dixon, 1986). Totodată s-a, stabilit că macrofagele secretă

factori (interleukina 1) care stimulează proliferarea celulelor mezangiale și a fibroblaștilor, accentuînd hiperplazia glomerulară și formarea de colagen. Macrofagele sînt implicate în sinteza de factori procoagulanți, lipide bioactive și factori ai complementului. Se apreciază că macrofagele au capacitate distructivă a MBG mai mare decît a polimorfonuclearelor neutrofile și că joacă un rol cheie în patogeneza leziunilor glomerulare.

6.1.1.1.4.11. *Eozinofilele* conțin granule bogate în amine vasoactive, peroxidază, diverse proteaze, lipază (fosfolipaza D) și arilsulfataza B (Weller, 1991). Eozinofilele produc din acidul arahidonic prostaglandine (5-HETE), leucotriene (LTB_4) și lipoxine (Weksler și Goldstein, 1981; Finch, 1983; Stossel, 1983; Samuelsson și colab., 1987). Factorul chemotactic anafilactic al eozinofilelor (ECF-A), secretat de mastocite, atrage eozinofilele în focarul inflamator și crește numărul receptorilor membranari pentru C_{4b} și C_{3b} (Serafin și Auste, 1987). Produsul C_{5a} stimulează degradarea enzimatică a acidului arahidonic și sporește de 2—3 ori conținutul intracelular de 5-HETE și LTB_4 (Goldman și Goetzel, 1983). 5-HETE și LTB_4 cresc permeabilitatea vasculară de 100—1000 ori mai mult decît histamina și sînt chemotactice pentru leucocite. Leziunile tisulare sînt provocate de proteaze și radicalii liberi oxidativi, printre care acidul hipocloros (HOCl), generat de oxidarea halidului (Cl^-, I^-, Br^-) de peroxid sub acțiunea peroxidazei. Peroxidaza, totodată provoacă degranularea mastocitele, eliberînd de ECF-A, care atrage și mai multe eozinofile (Weiss, 1983 Weller, 1991). Cu toate acestea, rolul eozinofilelor în patogeneza glomerulopatiilor nu este pe deplin elucidat. Eozinofilele sînt considerate elemente celulare ale inflamației din „al doilea val", cu rol preponderent în procesul de rezoluție și reparație. Eozinofilele se întîlnesc mai frecvent în glomerulopatiile prin hipersensibilizarea la alergene alimentare, medicamente etc., în vasculitele necrozante alergice (sindrom Churg-Strauss), în glomerulopatia mezangială cu IgA (Berger), în glomerulopatiile din parazitoze etc. Antigenele greu solubile și CI mari cu IgA fagocitate de celulele mezangiale sînt asociate eozinofilei glomerulare.

6.1.1.1.4.12. *Trombocitele* activate de trombină, colagen IV, serotonină, ADP sau CIC fixate pe receptorul Fc eliberează amine vasoactive (serotonină, histamină), prostaglandine (tromboxan A_2), lipoxine (12-HETE), factorul de creștere epitelială, factori plachetari procuagulanți (PF_3, PF_4) etc. (Karpatkin și Holmsen, 1983; Zucker, Stenson și Parker, 1984; Samuelson, 1987). Experimental s-a demonstrat că serotonina este nefrotoxică (Wilson și Dixon, 1986). Prostaglandina tromboxan A_2 este implicată în agregarea trombocitelor, iar lipoxina 12-HETE are efect chemotactic polimorfonuclear (Serafin și Austen, 1987). Factorul de creștere epitelială, secretat de trombocite, stimulează diferențierea epitelioidă a macrofagelor și este implicat în patogeneza excrescențelor semilunare (Bolton și Couser, 1979; Tomura și colab., 1982). La nivelul excrescențelor semilunare s-au identificat trombocite degranulate și antigene trombocitare. Turnover-ul trombocitar renal este crescut (Hardin și colab., 1978). Trombocitele facilitează prin intermediul serotoninei și tromboxanului A_2 fixarea CIC pe endoteliul vascular traumatizat și acestea, la rîndul lor, favorizează agregarea trombocitelor. Cu toate acestea, tratamentul anticoagulant cu heparină sau antivitamine K, singur sau asociat antiagregantelor trombocitare, nu previne apariția sau agravarea insufi-

cienței renale și nici nu ameliorează sindromul nefrotic (Border, 1983; Baldwin, 1983). Chiar și depletizarea animalelor de trombocite cu ser antitrombocitar are un răspuns terapeutic limitat : reduce prezența polimorfonuclearelor în infiltratul inflamator glomerular din boala serului, dar nu și cantitatea de fibrină depusă (Johnson și colab., 1983). De altfel, absența factorului VIII activat din leziunile glomerulare sugerează că activarea fibrinogenului se realizează independent de calea clasică a coagulării, posibil în mod direct de către CI (vezi și factorii coagulării) (Border, 1983).

6.1.1.1.4.13 *Limfocitele NK* (natural citotoxice) sînt o subpopulație distinctă de limfocite efectorii, caracterizată prin activitate citotoxică spontană și configurație unică a antigenelor membranare. Astfel, limfocitele NK recunosc și atacă celulele maligne, infectate, fetale etc., cu care, în prealabil, nu s-au mai întîlnit, independent de tipul de recunoaștere restrictivă mediată de antigenele sistemului major de histocompatibilitate HLA. Gradul de specificitate a recunoașterii este intermediar între acela al limfocitelor T și al macrofagelor (Sibitt și Bankhurs, 1985). Limfocitele NK formează 4—5% din populația limfocitară periferică și reacționează specific cu Ac monoclonali anti-Leu_7, Leu_{11}, -OKT_{10} și -$B_{73.1}$(Russel și Edelman, 1983 ; Roger și Reinherz, 1987). Limfocitele NK distrug celulele țintă prin inserția în membrana acestora a unei proteine (perforină) cu greutate moleculară de 70 000 D. În prezența Ca^{2+}, perforina polimerizează, formînd un por cilindric transmembranar, cu diametrul interior de 10 nm, prin care apa și electroliții pătrund în celulă. Celula se încarcă cu apă și, eventual, plesnește (Young și Cohn, 1988). În afara acțiunii citotoxice, limfocitele NK au rol imunoregulator (deprimă sinteza de Ig). Pînă în prezent nu avem dovezi directe asupra participării limfocitelor NK în patogeneza glomerulopatiilor.

6.1.1.2. Anticorpii citotoxici

Studii experimentale și observații efectuate în diverse nefropatii umane au demonstrat potențialul lezional direct al Ac. În 1900, Lindemann a provocat experimental leziuni glomerulare cu Ac heterologi antirinichi. Mai tîrziu, Masugi (1930) a realizat modelul clasic de nefrită nefrotoxică, prin injectarea de Ac heterologi anti-MBG la șobolan. Ulterior, mai multe echipe au reprodus și confirmat experimentul Masugi la oaie, iepure etc. Extinderea cercetărilor a relevat că, de fapt, Ac anti-MBG lezează și alte structuri renale (tubii) și nerenale (alveolele pulmonare) care au membrană bazală. Această observație fundamentează conceptul mai larg de „boală a membranei bazale".

6.1.1.2.1. *Studii experimentale*

Glomerulonefrita cu Ac anti-MBG (nefrite tip Masugi, nefrita nefrotoxică) evoluează în două etape : acută sau heterologă și tardivă sau autologă.

A. În faza *acută*, la aproximativ o oră de la injectarea Ac heterologi anti-MBG, 90% dintre Ac se fixează glomerular. La examenul microscopic în imunofluorescență, dispoziția Ac este de tip liniar. După cîteva minute, în regiunea subendotelială apar primele polimorfonucleare. La aproximativ 4—6 ore, numărul polimorfonuclearelor descrește și în locul lor sosesc macrofagele. Se observă hipertrofia și hiperplazia celulelor endo-

teliale şi mezangiale; MBG se îngroaşă şi devine neregulată, iar în unele locuri se îndepărtează de endoteliul capilar; apar grade diferite de excrescenţe semilunare glomerulare (Unanue şi Dixon 1965). În ansamblu, aspectul este de glomerulonefrită proliferativă difuză, cu diferenţe regionale determinate de distribuţia inegală a Ac în rinichi (Wilson şi Dixon, 1986; Hoedemaeker, 1988).

S-a constatat că gravitatea leziunilor variază cu specia de animal, cantitatea şi tipul de Ac folosit şi durata expunerii. Astfel, cantitatea minimă de Ac heterologi anti-MBG pe gram de ţesut renal care mai provoacă leziuni glomerulare este de 75 μg la şobolan, 15 μg la iepure şi 5 μg la oaie. La şobolan sînt necesare pentru apariţia proteinuriei $1{,}2 \times 10^{10}$ molecule Ac/glomerul, ceea ce corespunde la un Ac pe 20 μm^2 suprafaţă capilară sau jumătate din întreaga suprafaţă de filtrare glomerulară acoperită cu Ac.

B. În faza *tardivă*, autologă, la 8—10 zile după injectarea Ac heterologi anti-MBG, se formează Ac autologi în cadrul răspunsului imun al gazdei faţă de prezenţa unor proteine străine, în acest caz — Ac heterologi injectaţi. Ac autologi se fixează pe MBG şi determină iniţial influx de polimorfonucleare. După cîteva ore, polimorfonuclearele sînt înlocuite de macrofage. Secundar apar modificări ale MBG, hipertrofia şi hiperplazia celulelor endoteliale şi mezangiale, grade diferite de excrescenţe semilunare glomerulare. Examenul microscopic în imunofluorescenţă evidenţiază IgG şi C_3 dispuse liniar pe faţa internă şi externă a MBG, iar la nivelul excrescenţelor semilunare — fibrină. Studii microscopoelectronice au relevat îngroşarea, fragmentarea şi detaşarea MBG de endoteliu, mai ales în zonele unde se găsesc materialul electronodens depozitat şi infiltratul cu polimorfonucleare.

Cercetări efectuate cu diverşi trasori electronodenşi au constatat că proteinele se pierd prin zonele unde endoteliul este detaşat de MBG. Aspectul glomerulopatiei este de tip proliferativ difuz, cu sau fără excrescenţe glomerulare. Evoluţia spre insuficienţă renală este variabilă în raport cu specia de animal folosită, tipul şi cantitatea de Ac injectaţi, metoda de imunizare. Astfel, excrescenţele glomerulare sînt frecvente la iepure şi rare la şobolan, iar apariţia leziunilor poate fi accelerată şi agravată prin preimunizarea animalelor cu Ig heterologe sau prin administrarea pasivă de Ac-anti Ig heterologi (Wilson, 1982; Pollack, 1982).

C. Forma *autoimună* de glomerulopatie experimentală cu Ac-anti MBG a fost realizată prima dată de Steblay în 1962 la oaie, prin injectarea de MBG autologă în adjuvant Freund. Într-un alt model experimental, apariţia Ac anti-MBG s-a obţinut prin alterarea MBG cu clorură de mercur (Wilson, 1982; Pollack, 1982). Caracterul patogen al auto-Ac anti-MBG a fost demonstrat în mod clar de transferul bolii la animalele indemne, prin circulaţie încrucişată sau cu Ac recuperaţi din rinichiul bolnav, şi de recidiva bolii pe transplantul renal (Wilson şi Dixon, 1986). S-a constatat că potenţialul lezional al auto-Ac anti-MBG este de 15 ori mai mic decît al Ac heterologi anti-MBG.

D. *Patogeneză.* Ac anti-MBG provoacă leziuni glomerulare direct sau mediat de polimorfonucleare şi macrofage. Astfel, atit în faza heterologă, cît şi în faza autologă a glomerulonefritei cu Ac anti-MBG, gravitatea leziunilor şi proteinuria se corelează strîns cu intensitatea infiltratului

inflamator (Cochrane și colab., 1965). Agravarea proteinuriei după apariția polimorfonuclearelor și prevenirea ei prin depletizarea animalelor de polimorfonucleare cu seruri specifice sau substanţe medulotoxice (azotiperită) demonstrează clar implicarea polimorfonuclearelor în patogeneza leziunilor renale. Astfel, s-a constatat că denudarea endoteliului de pe MBG este maximă acolo unde sînt prezente polimorfonuclearele. În urina animalelor s-a găsit, alături de fragmente de MBG, catepsină provenită din polimorfonucleare (Pollack, 1982).

Posibilitatea activării polimorfonuclearelor de către Ac în absența C este demostrată de faza autologă a nefritei cu Ac anti-MBG la iepure, în cursul căreia, pentru apariția infiltratului inflamator, este suficientă prezența fragmentului Fc al Ac. Polimorfonuclearele sînt recrutate și activate de Ac prin intermediul receptorului membranar Fc (Wilson și Dixon, 1986).

Couser şi colaboratorii au demonstrat potențialul nefrotoxic direct al Ac anti-MBG, independent de C şi polimorfonucleare. Autorul observă că în faza acută, heterologă a glomerulonefritei cu Ac anti-MBG, debutul proteinuriei coincide cu fixarea Ac în MBG şi precede apariția infiltratului inflamator. Totodată, autorul constată că proteinuria poate fi indusă cu Ac nefixatori de C (Ac aviari, Ac gama$_2$ de oaie, Ac gama de cobai, Ac lipsiți de fragmentul de Fc etc.). Astfel, perfuzia rinichiului izolat de șobolan cu Ac gama$_2$ anti-MBG de oaie nefixatori de C provoacă proteinurie în absența polimorfonuclearelor sau a C (Couser și Salant, 1982). În contrast cu proteinuria indusă de C sau polimorfonucleare, proteinuria produsă exclusiv de Ac sau de fragmentul F (ab')$_2$ şi F ab' este moderată și are caracter selectiv și tranzitoriu. Deși rolul modificărilor hemodinamice în apariția proteinuriei nu poate fi cu totul exclus din experimentul lui Couser, se pare că substratul creșterii permeabilității MBG îl reprezintă pierderea sarcinilor electronegative din *lamina rara interna* (Hoedemaeker, 1988). Fragmentele F (ab')$_2$ și F ab' anti-antigen Fx1A măresc permeabilitatea MBG prin alterarea componentelor subepiteliale ale MBG purtătoare de Ag Fx1A (Couser și Salant, 1982). Utilizarea Ac monoclonali deschide astfel în viitor perspectiva explorării funcției fiecărui subansamblu distinct antigenic al MBG în procesul de filtrare glomerulară.

Numeroși autori au studiat natura şi locul Ag glomerulare incriminate în patogeneza glomerulonefritei experimentale cu Ac anti-MBG. Astfel, s-a ajuns la concluzia că Ag este un polizaharid obținut prin digestia MBG cu tripsină. Antigenicitatea altor componente din MBG este redusă (colagen tip IV, laminin etc.) sau nulă (component colagenic global). Sediul exact al Ag polizaharid în MBG este necunoscut (Pollack, 1982 ; Wilson, 1982 ; Hoedemaerker, 1988).

6.1.1.2.2. Echivalentul *uman* al nefropatiei experimentale cu Ac anti-MBG îl reprezintă *glomerulonefrita proliferativă* descrisă de *Goodpasture* în 1919. În 1967, Lerner demonstrează rolul patogen al Ac anti-MBG în sindromul Goodpasture și în glomerulopatiile primare rapid progresive nestreptococice. Principalele dovezi care implică Ac anti-MBG în patogeneza glomerulopatiei Goodpasture sînt : prezența la examenul microscopic în imunofluorescenţă a IgG și C_3 cu dispoziție liniară pe MBG ; transmiterea bolii la primate cu Ac anti-MBG recoltați din serul sau glomerulii bolnavilor ; recidiva bolii pe transplantul renal dacă grefa s-a făcut mai înainte de dispariția Ac anti-MBG din serul bolnavilor

(Wilson și Dixon, 1986 ; Glassock, 1988). Frecvența crescută a leziunilor renale și pulmonare pare să fie legată de acumularea și/sau persistența Ac anti-MBG în aceste teritorii.

Natura Ag nefritogen uman a fost amplu investigată în ultimii ani. Diverse echipe au ajuns la concluzia că Ag din MBG este o sialoglicoproteină care conține 10% carbohidrați, printre care galactoză, manoză, acid sialic, glucozamină și galactozamină. După digestia MBG cu colagenază și extracție cu imunoabsorbanți s-au obținut două fragmente de 54 și, respectiv, 27 KD, care poartă determinanții antigenici și Ac anti-MBG la nivelul extensiei necolagenice carboxiterminale a moleculelor de precolagen IV. Potențialul nefritogen al lamininei, a entactinei și al componentului amiloid este redus (Wilson și Dixon, 1986).

Circumstanțele în care apar auto-Ac anti-MBG sînt neclare. S-a constatat că sindromul Goodpasture este asociat antigenelor sistemului major de histocompatibilitate HLA-DR2 (Garovoy, 1982). Totodată s-a corelat apariția sindromului Goodpasture cu prezența virusului gripal A_2 și cu infecția streptococică. Cercetări recente au găsit Ag comune între MBG și streptococ, astfel încît se consideră că streptococul furnizează Ag cross-reactante cu MBG. Alte cercetări sugerează că antigenele infecțioase joacă același rol ca și adjuvantul Freund și că anulează starea de non răspuns față de self la nivelul limfocitelor T autoreactive. O altă ipoteză are în vedere modificarea structurilor MBG de către virusuri sau bacterii, astfel încît MBG devine antigenică. De asemenea, s-a sugerat inducerea imunogenicității prin alterarea sau reintroducerea în circulație a unor fragmente de MBG în mod normal eliminate urinar (Pollack, 1982 ; Wilson, 1982).

În ultimii ani s-au identificat și alte Ag intrinsece glomerulare incriminate în patogeneza glomerulopatiilor cu Ac citotoxici, atît la animale (gp. 330, Fx 1A etc.), cît și la om (mezangiale). În afara acestora, un rol important în patogeneza glomerulopatiilor îl joacă Ag nerenale, endogene sau exogene, implantate glomerular (pag. 64). Distribuția discontinuă a unor Ag glomerulare creează, la examenul microscopic în imunofluorescență, un aspect granular, ușor de confundat cu aspectul produs de depunerea CIC, astfel încît, într-o vreme, frecvența reală a glomerulopatiilor determinate de Ac citotoxici a fost subevaluată. Pe de altă parte, este de reținut că pînă în prezent numai în sindromul Goodpasture și unele glomerulopatii primitive rapid progresive s-a putut demonstra clar rolul patogen al Ac citotoxici.

6.1.2. Mecanisme imune celulare

6.1.2.1. Limfocitele citotoxice

În ultimii ani s-au acumulat numeroase date asupra răspunsului imun celular în nefropatii. Cu toate acestea nu este stabilit ce loc ocupă componenta imună celulară *efectorie* în patogeneza leziunilor renale și a proteinuriei.

Încă din 1929, Mc Gregor a identificat macrofage în infiltratul inflamator din unele glomerulopatii. Mai tîrziu, Jones (1951) a sugerat originea vasculară a mononuclearelor din rinichi. Originea sanguină a mononuclearelor este clar confirmată de Schreiner (1978) cu ajutorul timidinei tritiate. În mod independent, mai multe echipe găsesc o corelație de tip

cauză—efect între influxul de mononucleare, apariţia leziunilor glomerulare şi proteinurie. Depletizarea animalelor de mononucleare cu seruri specifice sau prin iradiere previne formarea infiltratului inflamator şi proteinuria legată de prezenţa mononuclearelor. Totodată, mononuclearele sînt implicate în patogeneza excrescenţelor glomerulare. Astfel, analiza histochimică a celulelor prelevate din excrescenţele glomerulare semilunare a arătat că acestea posedă asemănări morfologice şi antigenice cu macrofagele (Filit şi Zabriskie, 1983). Cercetări iniţiate de Bhan (1978) au demonstrat că limfocitele T din ganglionii şobolanilor cu nefrită nefrotoxică transferate la şobolani indemni provoacă acestora influx de mononucleare şi leziuni glomerulare proliferative focale (Mc Cluskey şi Bhan, 1981). Rezultate asemănătoare au fost obţinute de Hunsicker (1978) după imunizarea suşei NZW de iepure cu albumină bovină şi transfer de limfocite la iepurii indemni.

Cercetări efectuate în glomerulopatiile *umane* au arătat că, în unele cazuri, limfocitele bolnavilor cu glomerulonefrită proliferativă primară sau secundară, puse în contact cu medii de cultură celulară cu antigene din MBG sau suşe nefritogene de streptococ, secretă limfokine care inhibă migrarea macrofagelor şi blastogeneza (Filit şi colab., 1978; Schreiner, 1983). În serul bolnavilor cu glomerulopatie cu leziuni minime s-au identificat limfocite T sensibilizate faţă de antigenele glomerulare, precum şi un factor inhibitor al blastogenezei limfocitare. Numărul limfocitelor T este semnificativ scăzut. Acest tip de glomerulopatie este asociat limfomului malign Hodgkin şi se remite o dată cu remisiunea terapeutică a bolii, ceea ce sugerează că leziunile glomerulare şi proteinuria sînt mediate imun celular (Hoyer, 1982; Baldwin, 1985; Hricik şi Smith, 1986). Întrucît în glomeruli nu se observă infiltrat inflamator, iar în serul bolnavilor s-a găsit un factor care creşte permeabilitatea vasculară, se presupune că pierderea capacităţii de filtrare selectivă glomerulară şi proteinuria sînt determinate de limfokine citotoxice (Johnson şi colab., 1983; Dinarello, 1987).

Numeroase studii experimentale şi observaţii clinice sugerează că leziunile tubulo-interstiţiale sînt provocate de limfocite T citotoxice. Astfel, s-a constatat că în LES, sclerodermie, sindrom Sjögren, sarcoidoză etc., infiltratul inflamator este format preponderent din mononucleare (Mc Cluskey, 1983; Schreiner, 1983; Rocco şi Hurd, 1986; Balow, 1987; Kelly şi colab., 1987; Benabe şi Martinez-Moldano, 1988). Totodată, s-au găsit limfocite circulante sensibilizate faţă de antigenele tubulare şi, experimental, s-au provocat atrofie tubulară şi fibroză interstiţială prin transfer de limfocite T de la animale cu nefropatie tubulointerstiţială la animale indemne (Johnson şi colab., 1983; Schreiner, 1983).

Relevanţa acestor observaţii este discutabilă. Astfel, prezenţa mononuclearelor în leziuni, prin ea însăşi, nu este o dovadă suficientă pe baza căreia limfocitele T citotoxice pot fi incriminate în producerea leziunilor renale. De asemenea, secreţia de limfokine de către limfocitele T puse în contact cu diverse antigene glomerulare sau tubulare nu dovedeşte că limfocitele T participă direct la producerea leziunilor renale. Într-adevăr, după prezentarea Ag, limfocitele T sînt sensibilizate şi, la un nou contact cu Ag, secretă limfokine, indiferent de tipul de mecanism imun efector, umoral sau celular, implicat (Nossal, 1987). Cu alte cuvinte, secreţia de limfokine de către limfocitele T în prezenţa Ag demonstrează că limfocitele

T sînt sensibilizate faţă de Ag şi nu dă relaţii despre faptul că limfocitele T participă sau nu în mod direct la producerea leziunilor. Patogenicitatea limfocitelor T este probată de transferul bolii exclusiv prin limfocite T spălate de Ac şi de prezenţa limfocitelor T activate în leziuni, fără Ac sau C.

6.2. *Mecanisme patogenice renale neimune*

Observaţii clinice şi experimentale sugerează că mecanisme *neimune* iniţiază şi agravează leziunile glomerulare şi proteinuria. Astfel, în unele nefropatii ereditare (boala Fabry, sindromul Alport, sindromul nefrotic ereditar finlandez etc.), metabolice (diabetul zaharat, diateza urică etc.) sau vasculare (hipertensiunea arterială cu evoluţie rapidă, tromboza venelor renale etc.), leziunile renale şi proteinuria evoluează independent de intervenţia oricărui mecanism imun. Uneori, leziunile degenerative apar tardiv, în faza de reparaţie tisulară, şi, eventual, continuă, agravînd proteinuria şi gradul de insuficienţă renală. Astfel, în unele cazuri de LES, sclerodermie, nefropatie cu IgA (Berger), glomerulopatie cu leziuni minime, proteinuria şi nivelul creatininei continuă să crească în afara oricăror semne clinice sau biologice de activitate imunologică a bolii. Totodată s-a observat că, paralel cu procesul natural de îmbătrînire, frecvenţa sclerozelor glomerulare şi al proteinuriei creşte, astfel încît, după vîrsta de 70 ani, peste 40% din glomeruli au grade diferite de scleroză (Kinkaid-Smith şi Whitworth, 1987 ; Klahr şi colab., 1988). Principalele mecanisme neimune implicate în patogeneza glomerulopatiilor şi proteinuriei sînt redate în tabelul nr. 6.9.

Tabelul nr. 6.9

Principalele mecanisme neimune implicate în patogeneza leziunilor glomerulare

I. *Factori fiziologici*
   1. Hiperperfuzia nefronilor restanţi
   2. Hipertensiunea intracapilară glomerulară
   3. Refluxul vezico-uretero-renal

II. *Factori chimici*
   1. Efectul advers al proteinelor alimentare
   2. Hiperfosforemia
   3. Medicamente
      - Analgezice
      - Aminoglicozide
   4. Produşi rezultaţi din metabolisme alterate (diabet zaharat, hiperlipidemii, boala Fabry etc.)

III. *Factori biologici*
   1. Ischemie secundară sclerozei arteriolare şi periarteriolare
   2. Factorii coagulării
   3. Procesul natural de îmbătrînire

6.2.1. *Hiperperfuzia* nefronilor restanţi este un mecanism adaptativ prin care filtratul glomerular global este păstrat în condiţiile unui număr redus de nefroni funcţionali. Pe măsură ce numărul nefronilor scade, fiecărui nefron funcţional restant îi revine o cotă tot mai mare din fluxul sanguin renal. Reflexe locale reduc rezistenţa arteriolei aferente, astfel încît fluxul şi presiunea hidraulică transcapilară cresc în paralel cu filtratul glomerular al fiecărui nefron. În cele din urmă, filtratul glomerular global se menţine la valori normale pe seama unui regim hidrodinamic

glomerular ridicat, care provoacă și accelerează scleroza glomerulară. Reducerea numărului de nefroni funcționali prin rezecție subtotală renală controlată a relevat scăderea rezistenței arteriolei aferente și creșterea conjugată a fluxului, a presiunii și a ratei de filtrare glomerulară pe fiecăre nefron, factori implicați în apariția și agravarea sclerozei glomerulare (Hostetter și colab., 1979; Baldwin și Neugarten, 1986). Antagonizarea experimentală a modificărilor hemodinamice secundare nefrectomiei reduc gravitatea sclerozei glomerulare (Brenner, 1985). Mecanismul prin care fluxul și presiunea intraglomerulară ridicată provoacă scleroza glomerulară nu este cunoscut. Măsurarea clearence-ului fracționat pentru particule cu dimensiuni și sarcini electrice diferite (dextran, peroxidoză anionică etc.) a demonstrat că țesutul renal remanent pierde capacitatea de filtrare selectivă a particulelor după dimensiuni și sarcină electrică și că, în principal, proteinuria este determinată de creșterea presiunii transcapilare și a dimensiunilor porilor din MBG (Baldowin, 1983 Kaysen, 1989).

6.2.2. Rolul nociv al *hipertensiunii intraglomerulare* este indirect demonstrat de reducerea proteinuriei și a evoluției spre insuficiență renală cronică cu ajutorul inhibitorilor de angiotensinconvertază (captopril, enalapril). Angiotensina II crește presiunea intraglomerulară independent de flux, prin vasoconstricție predominantă la nivelul arteriolei eferente, reduce suprafața de filtrare glomerulară prin contracția celulelor mezangiale și stimulează proliferarea celulelor mezangiale (Raij și Keane, 1985). Administrarea inhibitorilor de angiotensinconvertază în diverse modele experimentale de glomerulopatie sau la bolnavii cu nefropatie diabetică în stadiul de insuficiență renală avansată a ameliorat, proteinuria și gradul insuficienței renale (Taguma și colab., 1985; Keane și colab., 1989; Meyer 1989).

6.2.3. *Hipertensiunea arterială sistemică* induce direct modificări glomerulare, prin creșterea presiunii intraglomerulare, și indirect, prin ischemia generată de modificările ocluzive arteriolare și prearteriolare. Administrarea DOCA la șobolanii cu nefrită nefrotoxică sau de corticosteroizi la șobolani uninefrectomizați a arătat că frecvența și gravitatea leziunilor glomerulare și a proteinuriei este mai mare față de loturile de control (Baldwin și Neugarten, 1986). Animalele la care s-a provocat experimental HTA sistemică prezintă tumefierea celulelor endoteliale, îngroșarea membranei bazale glomerulare și diferite grade de scleroză glomerulară. Frecvența sclerozei arteriolare și a modificărilor glomerulare este de aproape 100% la șobolanii cu nefrită nefrotoxică la care s-a asociat HTA prin clamparea arterei renale (Baldwin, 1983). Aceste observații sugerează că arteriolele și capilarele glomerulare sînt mai susceptibile și afectate direct de HTA sistemică în contextul nefritelor experimentale. Încapacitatea arteriolelor renale de a răspunde prin vasoconstricție la creșterea fluxului și a presiunii arteriale sistemice expune circulația glomerulară la debite și presiuni ridicate, care, în condițiile particulare ale glomerulonefritelor, provoacă și accelerează leziunile proliferative și scleroza glomerulară (Krolewslay, 1989).

6.2.4. *Susceptibilitatea* arteriolelor renale la creșterea tensiunii arteriale este demonstrată de apariția precoce a sclerozei arteriolare în cursul glomerulonefritelor și într-o proporție și gravitatea mai mare decît aceea

corespunzătoare mărimii și duratei HTA. Astfel, 54—82% dintre bolnavii cu glomerulonefrită, normotensivi și sub vîrsta de 40 ani, au leziuni arteriale și arteriolare renale (Kinkaid-Smith și Whitworth, 1987). Modificările vasculare provoacă ischemie, care, la rîndul ei, agravează leziunile glomerulare. Astfel, s-a constatat că scleroza glomerulară corelează cu prezența modificărilor vasculare ocluzive. Caracterul de tip „colaps ischemic" al sclerozei glomerulare demonstrează importanța leziunilor arteriale în agravarea glomerulopatiilor (Gallo și colab., 1978; Baldwin, 1983).

6.2.5. *Nefropatia de reflux*, secundară nefropatiilor obstructive, se însoțește de scleroză glomerulară focală sau segmentară și proteinurie sau sindrom nefrotic (Baldwin, 1983; Godec, 1985). După corectarea obstacolului și stoparea refluxului, leziunile glomerulare progresează, eventual prin mecanisme imunologice (sensibilizarea față de antigene tubulare) și neimunologice, legate de reducerea numărului nefronilor funcționali și de hiperplazia lor.

6.2.6. *Dieta hiperproteică* agravează leziunile glomerulare (Klahr, 1989). Astfel, șobolanii cu nefrită nefrotoxică hrăniți cu o dietă hiperproteică (40%) au leziuni glomerulare mai grave și supraviețuiesc mai puțin decît lotul care a primit dietă hipoproteică (5%) (Baldwin, 1983). Frecvența și gravitatea sclerozei glomerulare și a proteinuriei este semnificativ mai mare la cîinii sau șobolanii uninefrectomizați care au primit dietă hiperproteică (30%) față de lotul martor (Brenner și colab., 1982). Aportul proteic crescut accelerează evoluția leziunilor glomerulare, prin creșterea inadecvată a fluxului sanguin renal și a presiunii intraglomerulare. Astfel, valorile fluxului renal și ale filtratului glomerular cresc o dată cu aportul de proteine și sînt cu 70—100% mai mari decît ale lotului martor. Fluxul renal și filtratul glomerular cresc secundar secreției de glucagon eliberat de pancreas după ingestia de proteine (Brenner și colab., 1982). Efectul protectiv al dietei hipoproteice este demonstrat de normalizarea parametrilor hemodinamici renali la animalele uninefrectomizate și hrănite cu dietă hipoproteică. Scăderea aportului proteic de la 24% la 6% contrabalansează efectul hemodinamic defavorabil al unei reduceri cu 90% din masa rinichiului (Hostetter și colab., 1979). De asemenea, aportul proteic redus scade proliferarea celulară, efectul mitogen al unor factori de creștere epitelială, coagularea intravasculară și răspunsul imun mediat celular (Kelly și colab., 1987; Klahr și colab., 1988; Walker și colab., 1989).

6.2.7. Aportul scăzut de *fosfor* alimentar previne și reduce agravarea leziunilor glomerulare. Animalele cu nefrită nefrotoxică sau uninefrectomizați, hrănite cu dietă săracă în fosfor, nu dezvoltă proteinurie, calcificări intrarenale sau uremie, comparativ cu lotul martor (Ibels și colab., 1978). Aportul redus de fosfor diminuă intensitatea hiperparatiroidismului secundar și previne calcificările renale (Baldwin, 1983).

6.2.8. *Aminoglicozidele*, administrate în mod repetat, provoacă leziuni ireversibile și tardiv, scleroza focală glomerulară și proteinurie. Creșterea permeabilității glomerulare favorizează acumularea proteinelor în *mezangium* și, secundar, apar leziuni de scleroză glomerulară.

6.2.9. Multă vreme s-a crezut că *ischemia* provocată de scleroza arterelor renale în cadrul hipertensiunii arteriale este principalul mecanism prin care apare scleroza glomerulară. În prezent se consideră că HTA

provoacă glomeruloscleroză prin creşterea presiunii hidrostatice la nivelul glomerulului. Creşterea presiunii hidrostatice intraglomerulare induce leziuni glomerulare, exprimate în final prin scleroză glomerulară (Brenner şi colab., 1982; Klahr şi colab., 1988).

6.2.10. Studii relativ recente implică *lipidele* serice în agravarea leziunilor glomerulare. Lipoproteinele încorporate de celule mezangiale stimulează sinteza şi secreţia de colagen şi proteoglicani, precum şi proliferarea mezangială. De asemenea, lipoproteinele favorizează aderenţa mononuclearelor la celulele endoteliale. Totodată, lipoproteinele se fixează pe glicozoaminoglicani şi alterează capacitatea de filtrate selectivă a MBG prin blocarea sarcinilor electronegative (Klahr şi colab., 1988). Dieta bogată în lipide agravează scleroza glomerulară, prin stimularea celulelor mezangiale de către colesterol. Reducerea aportului de colesterol sau administrarea de lovastatin sau acid clofibric scade gradul de scleroză glomerulară şi proteinuria. Hiperlipoproteinemia din sindromul nefrotic este un factor agravant al leziunilor glomerulare şi, probabil, contribuie la evoluţia bolii.

6.2.11. *Factorii coagulării* iniţiază şi accelerează evoluţia leziunilor glomerulare (pag. 76 şi 83.). S-a constatat că glomerulii afectaţi eliberează cantităţi mai mari de factor de activare plachetară (PAF) faţă de glomerulii indemni (Klahr, 1988). PAF are origine mezangială sau leucocitară şi stimulează secreţie trombocitară de prostaglandine, tromboxan A_2, heparinază, factorul plachetar 4 şi factorul de creştere epitelială. Aceşti produşi activează complementul, coagularea intraglomerulară, proliferarea endotelială şi mezangială, sinteza matricii mezangiale şi perturbă hemodinamica intraglomerulară. Direct sau indirect, factorii coagulării sînt implicaţi în patogeneza sclerozei glomerulare şi progresiunea leziunilor renale. Administrarea medicamentelor anticoagulante (heparină, antivitamină K, ancrod) în diverse nefropatii experimentale, a redus gradul de scleroză glomerulară şi insuficienţa renală cronică, dar nu şi proteinuria.

6.2.12. *Procesul natural* de îmbătrînire este asociat sclerozei focale glomerulare. Paralel cu îmbătrînirea creşte frecvenţa sclerozei glomerulare şi scade fluxul arterial renal, ambele procese fiind independente de gradul aterosclerozei arterei renale. Astfel, prevalenţa sclerozei focale glomerulare este sub 10% pînă la 40 ani şi depăşeşte 30% după această vîrstă (Baldwin, 1983). Prin analogie cu observaţiile efectuate pe animale se presupune că scleroza focală glomerulară evoluează independent de ischemia glomerulară şi în strînsă legătură cu disfuncţia celulelor mezangiale.

În concluzie, un număr important de factori *neimuni* alterează hemodinamica intraglomerulară, scad selectivitatea filtrării glomerulare, stimulează proliferarea celulelor mezangiale şi producţia de matrice mezangială. În urma acestor modificări cresc pierderea de proteine prin MBG şi frecvenţa sclerozei glomerulare. Reducerea numărului de glomeruli funcţionali măreşte gradul de hiperfiltrare glomerulară a nefronilor restanţi şi închide cercul vicios care favorizează evoluţia leziunilor renale. Multiple lanţuri patogenice interacţionează şi se întreţin reciproc atît a nivelul mecanismelor imune şi neimune, cît şi între ele două.

Bibliografie

ABEL T., ANDREWS B. S., CUNNINGHAM P. H. : *Rheumatoid vaseulitis : effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes*, Ann. Int. Med., 1980, **93**, 407.

ABRASS, C. K., *Immune complex diseases.* În "Textbook of Nephrology" sub redacția Massry, S. G. și Glassock, R. J., cp. 40, pg 562, editura Williams and Wilkins, 1989.

ADU D., CAMERON J. S., *Lupus nephritis*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 155.

AGNELLO V., *Immune complexes assays : the first ten years*, Ann. Int. Med., 1981, **94**, 266.

AUER I. O., RÖDER A., FRÖHLICH J., *Immune status in Crohn's disease*, Gastroenterology, 1984, **86**, 1531.

BALDWIN D. S., *Chronic glomerulonephritis : non-immunologic mechanisms of progressive glomerular damage*, in *Nephrology forum*, sub red. Cohen J. J, Edit. Springer, Berlin, 1983, p. 55.

BALDWIN D. S., *Lupus nephritis*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G. și Glassock J. R., Edit. Williams and Wilkins, 1983, cap. 6, p. 79.

BALDWIN D. S., *Reversible renal failure in minimal-change nephrotic syndrome*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Press, New York, 1985, cap. 7, p. 93.

BALDWIN D. S., GLUCK M., SCHACHT R. G., *The long-term course of post-streptococcal glomerulonephritis*, Ann. Int. Med., 1974, **80**, 342.

BALDWIN D. S., NEUGARTEN J., *Blood pressure control and progression of renal insufficieney*, în *The progressive nature of renal disease*, sub red. Mitch W. E. et al., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1986, p. 81.

BALOW J. E., *Lupus nephritis*, Ann. Int. Med., 1987, **106**, 79.

BARTON C. H., VAZIRI N. D., SPEAR G. S., *Nephrotic syndrome associated with adenocarcinoma of the breast*, Am. J. Med., 1980, **68**, 308.

BEAUFILS M., KOUKI F., MIGNON F., *Clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE*, Am. J. Med., 1983, **74**, 201.

BENABE J. E., MARTINEZ-MOLDANO M., *Tubulo-interstitial nephritis associated with systemic disease and electrolytic abnormalities*, Semin. Nephrology, 1988, **8**, 29.

BERGER M., BALOW J. E., WILSON C. B., *Circulating immune complexes and glomerulonephritis in a patient with congenital absence of the third component of complement*, N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 1009.

BIER O. G., GÖTZE D., *Antibodies*, în *Fundamentals of immunology*, sub red. Bier O. G. et al., Edit. Springer, New York, 1986, p. 73.

BOLTON W. K., COUSER W. G., *Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1979, **66**, 495.

BOMBARDIERI S., FERRI S., MIGLIORNI A., *Cryoglobulins and immune complexes in essential mixed cryoglobulinemia*, Ric. Cl. Lab., 1986, **26**, 281.

BORDER W. A., *The rule of coagulation in glomerular and vascular disease*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock J.R., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 5, p. 20.

BRENNER B. M., *Nephron adaptation to renal injury or ablation*, Am. J. Physiol., 1985, **249**, 324.

BRENNER B. M., MEYER T. W., HOSTETTER T. H., *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease*, N. Engl. J. Med., 1982, **307**, 652.

BRENNER B. M., ZATZ R., ICHIKAWA I., *The renal circulations*, în *The kidney*, sub red. Brenner B. M. și Rector F. C., ediția a 3-a, Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, cap. 3, p. 93.

BROWN C. A., HALL C. L., LONG J. C., *Circulating immune complexes in Hodgkin's disease*, Am. J. Med., 1978, **64**, 289.

BROWN J. E., JOINER A. K., FRANK M. M., *Complement*, în *Fundamental immunology*, sub red. Paul W. E., Raven Press, New York, 1984, cap. 24, p. 645.

BURDETTE S., SCHWARTZ R. S., *Idiotypes and idiotypic networks*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 219 .

CATES K. L., *Defects in neutrophil chemotaxis* Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 603.

CLOUGH J. D., VALENZUELA R., *Relationship of renal histopathology in SLE nephritis to immunoglobulin class of anti-DNA*, Amer. J. Med., 1980, **68**, 80.

COCHRANE C. G., *The contact system of plasma : biochemistry and biology*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 219.

COCHRANE C. G., *The contact system of plasma in inflammation*, în *Immunology of inflammation*, sub red. Ward P. A. Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, cap. 11, p. 361.

COCHRANE C. G., INANUE E., DIXON F. J. *A role of polymorphonuclear leucocytes and complement in nephrotoxic nephritis*, J. Exp. Med., 1965, **122**, 99.
COHEN R. D., CONN D. L., ILSTRUP D. M., *Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis*, Mayo Clin. Proc., 1980, **55**, 146.
COLTEN H. R., *Complement biosynthesis*, Clin Immun. Allergy, 1985, **5**, 287.
CONGER J. D., ANDERSON R. J., *Acute renal failure including cortical necrosis*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 44, p. 6215.
COPPO R., BASOLO B., ROLLINO C., *Mediterranean diet and primary IgA nephropathy*, Clin. Nephr., 1986, **26**, 72.
COUSER W. G., BAKER P. J., ADLER S., *Complement and the direct mediation of immune glomerular injury : a new perspective*, Kidney Int., 1985, **28**, 879.
CROSS C. E., *Oxygen radicals and human disease*, Ann. Int. Med., 1987, **107**, 526.
DABBS D. J., MOREL-MAROGER L., MIGNON F., *Glomerular lesions in lymphomas and leukemias*, Am. J. Med., 1986, **80**, 63.
D'AMICO G., FERRARIO F., COLOSANTI G., *Membranous glomerulonephritis and HBs antigenemia*, Proceedings of the Internat. Symposium on HBsAg containing immune complexes, Porto-Cervo, 1979.
DAMMACO F., MIGLIETTA A., LOBRECHIO G., *Cryoglobulins and pyroglobulins : an overview*, Ricerc. Cl. Lab., 1986, **12**, 247.
DA SILVA W. D., *Complement*, în *Fundamentals in immunology*, sub red. Bier O. G., Edit. Springer, Berlin, 1987, cap. 5, p. 111.
DESFROYES J. F., *T-cell lymphocytes*, N. Engl J. Med., 1985, **313**, 576.
DIAZ, L. B. și MARTINEZ MALDONADO, M., *Paraproteinemic disorders*. În "Textbook of Nephrology" sub redacţia Massry și Glassock, R. J., cp. 47 pg 738, Editura Williams și Wilkins, 1989.
DINARELLO C. A., MIER J. W., *Lymphokines*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 940.
EAGEN J. W., LEWIS E. J., *Glomerulopathies of neoplasia*, Kidney Int., 1977, **2**, 297.
EGELAND T., MUNTHE E., *Rheumatoid factors*, Clin. Rheum. Dis., 1983, **9**, 135.
ELKIN K. G., RYAN P.F.J., *Splenic function in non renal SLE*, Am. J. Med., 1980, **69**, 80.
ENDO L., CORMAN L. C., PANUSH R. S., *Clinical utility of assays for circulating immune complexes*, Med, Clin. North. Amer., 1985, **69**, 623.
FAUCI A. S., *The spectrum of vasculitis*, Ann. Int. Me., 1978, **89**, 660.
FEARON D. T., *Complement as a mediator of inflammation*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, **1**, 225.
FER M. F., Mc KINNEY T. D., RICHARDSON R. L., *Cancer and kidney : renal complications of neoplasms*, Am. J. Med, 1981, **71**, 704.
FILLIT H. M., REED S. E., SHERMAN R. L., *Cellular reactivity to altered basement membranes in glomerulonephritis*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 861.
FILLIT H. ZABRISKIE J. B., *Cellular immune studies of glomerulonephritis*, în *Clinical immunology of the kidney*, sub red. Zabriskie J. B., Edit. J. Wiley, New York, 1982, cap. 4, p. 109.
FINCH S. C., *Granulocytes disorders — benign quantitative abnormalities of granulocytes*, în *Hematology*, sub red. Williams W. J., Edit. Mc Graw Hill, New York, 1983 cap. 83., p. 717.
FRAGA A., LAVALLE C., *Takayasu's arteritis*, Clin. Rheum. Dis., 1980, **6**, 405.
FRAMPTON G., HILDRETH G.,HARTLEY B., *Could platelet-derived growth factor have a role in the pathogenesis of lupus nephritis*?, Lancet, 1988, **11**, 343.
FRANK M. M., *Complement in the pathophysiology of human disease*, N. Engl. J. Med., 1987, **316**, 1525.
FUDMAN E. J., SCHNITZER T. J., *Clinical and biochemical characteristics of autoantibody system in polymyositis and dermatomyositis*, Semin. Arthur. Rheum., 1986, **15**, 255.
GALLO G. R., FEINER H. D., STEELE J. M., *Role of intrarenal vascular sclerosis in progression of poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1978, **13**, 49.
GAMBLE C. N., RUGGLES S. W., *The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia*, N. Engl. J.. Med., 1978, **299**, 81.
GAROVOY M. R., *Immunogenetic associations in nephrotic states*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982, cap. 10, p. 259.
GEORGE D. L., GLASS D. N., *Quantitation of complement proteins in rheumatic disease*, Clin. Rheum. Dis., 1983, **9**, 177.
GERSHWIN M. E., STEINBERG A. D., *Qualitative characteristics of anti-DNA antibodies in lupus nephritis*, Arthr. Rheum., 1974, **17**, 974.
GLASS D., RAUM D., GIBSON D., *Inherited deficiency of the second component of complement*, J. Clin. Invest., 1976, **58**, 853.

GLASSOCK R. J., *Pathogenesis of the nephrotic syndrome in humans*, în *The nephrotic syndrome*, sub red. Cameron J. S., Glassock R. J., Edit. Marcel Dekker, New York, 1988, cap. 4, p. 163.

GODEC C. J., *Proteinuria as seen by the urologist*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Press, New York, 1985, cap. 10, p. 127.

GOLDMAN D. W., GOETZEL E. J., *Mediation and modulation of immediate hypersensitivity and inflammation by products of the oxygenation of arahidonic acid*, în *Immunology of inflammation*, sub red. Ward P. A., Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, cap. 5, p. 163.

GOREVIC P. D., KASSAB H. J., LEVO Y., *Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients*, Am. J. Med., 1980, **69**, 287.

HALL R. P., STACHURA I., CASON J., *IgA containing circulating immune complexes in patients with IgA nephropathy*, Am. J. Med., 1983, **74**, 56.

HARDIN J. A., CRONLUND M., HABER E., *Activation of blood clotting in patients with SLE. Relationship to disease activity*, Am. J. Med., 1978, **65**, 430.

HEIRONIMUS J. D., PERRY E. L., *Dermatitis herpetiformis and glomerulonephritis. Case reports and review of the literature*, Am. J. Med., 1986, **80**, 508.

HENSON P. M., GORDON J. L., *Cellular components of inflammation*, în *Textbook of rheumatology*, second ed., sub red. Kelly W. N., et al., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, cap. 11, p. 169.

HOBART M. J., WALPORT M. J., LACHMANN P. J., *Complement polymorphism and disease*, Clin. Immunol. Allergy, 1984, **4**, 647.

HOEDEMAKER P. J., FLEUREN G. J., WEENING J. J., *Experimental models of the nephrotic syndrome*, în The nephrotic syndrome, sub red. Cameron J. S., Glassock R. J., Edit. M. Decker, New York, 1988, cap. 3, p. 89.

HOSTETTER T. H., OLSON J. R., RENNKE H. G., *Increased glomerular pressure and flow : a potentially adverse adaptation to reduced renal mass*, Clin. Res., 1979, **27**, 497 A.

HOYER J. R., *Idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Skin Z. H. Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982, cap. 6, p. 145.

HRICIK D. E., SMITH M. C., *Minimal change disease*, în *Proteinuria and the nephrotic syndrome*, Edit. Year Book, Chicago, 1986, cap. 5, p. 119.

IBELS L. S., ALEREY A. C., HAUT L., *Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 122.

IMLAY J. A., LINN S., *DNA damage and oxygen radical toxicity*, Science, 1988, **240**, 1302.

INMAN R. D., *Immune complexes in SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 49.

INVERNIZZI F., SACCARDO F., GELLI M., *The cryoglobulinemia syndrome*, Ricer, Cl. Lab., 1986, **16**, 269.

IZUI S., LAMBERT P. H., MIESCHER P. A., *In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA*, J. Exp. Med., 1976, **144**, 428.

JAMES S. P., *Primary biliary cirrhosis : a model autoimmune disease*, Ann. Int. Med., 1983, **99**, 500.

JOHNSON K. J., STRIKER G., KILLEN P., *Immunopathology of glomerular disease*, în *Immunology of inflammation*, sub red. Ward P. A., Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, cap. 1, p. 1.

JOHNSTON R. B., *Monocytes and macrophages*, N. Engl. J. Med., 1988, **318**, 747.

KAPLAN A. P., *The intrinsic coagulation, fibrinolytic and kininforming pathways of man*, în *Textbook of rheumatology*, Second ed., sub red. Kelly W. N. et al., Edit W. B. Saunders Philadelphia, 1985, cap. 8, p. 95.

KAPLAN M. M., *Primary biliary cirrhosis*, N. Engl. J. Med., 1987, **316**, 521.

KARPATKIN S., HOLMSEN H., *Composition of platelets*, în *Hematology*, third edition, sub red. Williams W. J., Edit. Mc Graw-Hill Comp., New York, 1983, cap. 127, p. 1136.

KATZ A. I., LINDHEIMER M. D., *Kidney disease and hypertension in pregnancy*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 52, p. 6 322.

KAYSEN, G. A., *Proteinuria as a marker of glomerular injury*, Ann. Int. Med., 1989; 110, 798.

KEANE. W. F., *Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency*, Ann.Int. Med, 1989, 111, 503.

KELLY C. J., CLAYMAN W. H., NEILSON E. G., *Therapeutic immune regulation in experimental interstitial nephritis with suppressor T cells and their soluble factors*, în *Autoimmunity and autoimmune disease*, sub red. Evered D., Whelan J., Edit. J. Wiley and Sons, Chichester, 1987, p. 83.

KIM Y., FRIED P. S., DRESNER I. G., *Inherited deficiency of the second component of complement (C_2) with membranoproliferative glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1977, **62**, 765.
KIMBERLEY R. P., GILL J. R., BOWDEN R. E., *Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus*, Ann. Int. Med., 1978, **89**, 336.
KIMBERLEY R. P., RALPH P., *Endocytosis by the mononuclear phagocyte system and autoimmune disease*, Am. J. Med., 1983, **74**, 481.
KIRSNER J. B., SHORTER R. G., *Recent developments in nonspecific inflammatory bowel disease (second of two parts)*, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, 837.
KLAHR, S., *The modification of diet in renal disease study*. N. Engl. J. Med., 1989, 320, 864.
KLAHR S., HEIFETS M., PURKERSON M. L., *The influence of anticoagulation on the progression of experimental renal disease*, în *The progressive nature of renal disease*, sub red. Mitch W. E. et al., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1986, p. 45.
KLAHR S., SCHREINER G., ICHIKAWA I., *The progression of renal disease*, N. Engl. J. Med., 1988, **318**, 1657.
KOFFLER D., KUNKEL H. G., *Immunologic aspects of renal disease in SLE*, în *Clinical immunology of the kidney*, sub red. Zabriskie J. B. et al., Edit. J. Wiley, New York, 1982, p. 361.
KROLEWSKI, A. S. *The natural history of diabetic nephropaty in type I diabetes and the role of hypertension*, Ann. Int. Med. 1989, 110, 795.
LAKHA S., *Immune complexes*, Clin. Rheum. Dis., 1983, **9**, 199.
LEE H. S., HOH H. I., KIM M. J., *Henoch-Schoenlein nephritis in adults : a clinical and morphological study*, Clin. Nephrology 1986, **26**, 125.
LEHRER R. I., *Neutrophils and host defence*, Ann. Int. Med., 1988, **109**, 127.
LEVO Y., GOREVIC P. D., KASSAB H. J., *The association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia*, N. Engl. J. Med., 1977, **296**, 1501.
LEVY M., KLEINKNECHT C., *Membranous glomerulonephritis and hepatitis B virus infection*, Nephron, 1980, **26**, 259.
LEWIS, R. A., AUSTEN, K. F. şi SOBERMAN, R. J.; *Leukotrienes and other products of the 5-lipooxygenase pathwod*, N. Engl. J. Med., 1991, 323, 645.
LINT T. F., GEWURZ H., *Testing for complement defects*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, 1, 561.
LOKWOOD C. M., WOLLEDGE S., NICHOLAS A., *Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis or both by plasma exchange*, N. Engl. J. Med., 1979, **300**, 524.
LU C. Y., UNANUE E. R., *Macrophage ontogeny : implications for host defence, T-lymphocyte differentiation, and the acquisition of self-tolerance*, Clin. Immunol. Allergy, 1985, **5**, 253.
MALECH H. L., GALLIN J. I., *Neutrophils in human diseases*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 687.
MANN R., NEILSON E. G., *Pathogenesis and treatment of immune-mediated renal disease*, Med. Clin. N. Amer., 1985, **69**, 715.
MARCUS A. J., *Eicosanoids as bioregulators in clinical medicine*, Am. J. Med., 1985, **78**, 805.
MASCART-LEMONE F., HAUPTMANN G., GOETZ J., *Genetic deficiency of C_4 presenting with recurrent infections and SLE-like disease*. Am. J. Med., 1983, **75**, 295.
MC CLUSKEY R. T., *Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis*, în *Tubulo-interstitial nephropathies*, sub red. Cotran R. S., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1983, cap. 5, p. 121.
MC CLUSKEY R. T., BHAN A. K., *Immune complexes and renal diseases*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, 1, 397.
MC CORD J. M., *Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury* N. Engl. J.Med., 1985, **312**, 159.
MEZZANO S., OLAVARRIA F., ARDILES L., *Incidence of circulating immune complexes in patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis and in patients with streptococcal impetigo*, Clin. Nephrology, 1986, **26**, 61.
MEYER, T.W. : *Role of angiotensin II in the developement of glomerular injury in diabetes mellitus*, Ann. Intern. Med., 1989, 110, 802.
MICHAEL A. F., MC LEAN R. H., ROY L. P., *Immunologic aspects of the nephrotic syndrome*. Kidney Int., 1973, **3**, 105.
MICHIELSEN P., VARENTERGHEM Y., *Proteinuria and nonsteroid antiinflammatory drugs*, în : *Advances in nephrology*, sub red. Hamburger J., Med. Yearbook, New York, 1983, vol. 12, p. 139.
MINUK G. Y., ANGUS M., BRICKMAN C. M., *Abnormal clearance of immune complexes from the circulation of patients with primary sclerosing cholangitis*, Gastroenterology, 1985, **88**, 166.

MOORTHY A. V., ZIMMERMAN S. W., BURKHOLDER P. M., *Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease*, Am. J. Med., 1976, **61**, 471.
MORRISON A. R., *Prostaglandins and the kidney*, Amer. J. Med., 1980, **69**, 171.
MURRAY H. W., *Inteferon-gamma, the activated macrophage and host defence against microbial challenge*, Ann. Int. Med., 1988, **108**, 595.
NICKEL A. E., STEIN J. K., *Renal blood flow*, in *Nephrology*, sub red. Stein J. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1981, p. 18.
NOSSAL G.J.V., *The basic components of the immune system*, N. Engl. J. Med., 1987, **316**, 1320.
NYDEGGER U. E., LAMBERT P. H., *The role of immune complexes in the pathogenesis of necrotizing vasculites*, Clin. Rheum. Dis., 1980, **6**, 255.
OLSEN N. J., JASIN N. E., *Synthesis of rheumatoid factor in vitro : implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis*, Semin. Arthr. Rheum., 1985, **15**, 146.
PARFREY P. S., FARGE D., FORBES CLARKE R. D., *Chronic hepatitis in end-stage renal disease : Comparison of HBsAg negative and HBsAg positive patients*, Kidney Int., 1985, **28**, 459.
PARKER CH. W., *Mediators : release and function*, in *Fundamental immunology*, sub red. Paul W. E., Raven Press, New York, 1984, cap. 27, p. 637.
PASCUAL M., SCHIFFERLI J. B., *Déficits en complément : complications infectieuses méningées*, Méd. Hyg., 1988, **46**, 536.
PENNENBAKER J. B., GILLIAM J. N., ZIFF M., *Immunoglobulin classes of DNA binding activity in serum and skin in SLE*, J. Clin. Invest., 1977, **60**, 1331.
POLLACK V. E., *Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis*, in *Clinical immunology of the kidney*, sub red. Zabriskie J. B., Edit. J. Wiley, New York, 1982, cap. 6, p. 151.
RAIJ L., KEANE W. F., *Glomerular mesangium : its function and relationship to angiotensin II*, Am. J. Med., 1985, **79**, 3 C, 24.
REVILLARD J. P., SAMARUT C., *Interaction between immune complexes and lymphocyte Fc gamma-receptors*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 361.
RIGGS S. A., EKNOYAN G., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 42, p. 6. 121.
ROBERTS L. J., LEWIS J. E., *Identification of anti-native DNA antibodies in cryoglobulinemia states*, Am. J. Med., 1978, **65**, 437.
ROCCO V. K., HURD E. R., *Scleroderma and scleroderma-like disorders*, Semin. Arthr. Rheum., 1986, 16, 22.
ROTHFIELD N. F., *Renal disease*, in *Clinical management of SLE*, sub red. Schur P. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1983, p. 137.
ROYER H. D., REINKERZ E. L., *T-lymphocytes : ontogeny, function and relevance to clinical disorders*, New Engl. J. Med., 1987, **317**, 1136.
RUBIN K., HANSSON G. H., RÖNNSTRAND L., *Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflamation : possible implications for developement of vascular proliferative lesions*, Lancet, 1988, **1**, 1353.
RUSSEL A. S., EDELMAN J., *Lymphocytes*, Clin. Rheum. Dis., 1983, **9**, 117.
RYNES R. I., *Inherited complement deficiency states and SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 29.
SAMUELSSON B., DAHLEN S. E., LINDGREN J. A., *Leukotrienes and lipoxins : structures biosynthesis and biological effects*, Science, 1987, **237**, 1171.
SCHIFFERLI J. A., YIN C. N., PETERS D. K., *The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes*, New Engl. J. Med., 1986, **315**, 488.
SCHIFFERLI, J.A. şi NG, Y.C. *Role of complement in glomerular and vascular injury* în "Textbook of Nephrology" sub redacţia Massry, S.G. şi Glassock, R.J., cp 43, pg 589. Nillians şi Wilkins, 1989.
SCHREIBER R. A., MÜLLER-EBERHARD H. J., *Complement and renal disease*, in *Clinical immunology of the kidney*, sub red. Zabriskie J. B., Edit. J. Wiley, New York, 1982, cap. 3, p. 77.
SCHREINER G. F., *Cell-mediated immunity in renal disease*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 37, p. 5. 28.
SEGAL A. W., *Neutrophil function*, Clin. Immun. Allergy, 1985, **5**, 491.
SERAFIN W. E., AUSTEN K. F., *Mediators of immediate hypersensitivity reactions*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 30.
SIBITT W. L., BANKHURS A. D., *Natural killer cells in connective tissue disorders*, Clin. Rheum. Dis., 1985, **11**, 507.

SISSONS J. G. P., WEST R. J., FALLOWS J., *The complement abnormalities of lipodistrophy*, N. Engl. J. Med., 1976, **294**, 461.

SJÖHOLM A. G., KUIJPER E. J., TIJSSEN C. C., *Dysfunctional properdin in a Dutch family with meningococcal disease*, N. Engl. J. Med., 1988, 319, 33.

STENSON W. F., PARKER C. W., *Leukotrienes*, in *Advances in internal medicine*, sub red. Stollerman G. H., Edit. Year Book, Chicago, 1984, p. 175.

STOSSEL T. P., BOXER L. A., *Granulocyte disorders — qualitative abnormalities of granulocytes* in *Hematology*, sub red. Williams W. J., Edit. Mc Graw Kill, New York, 1983, cap. 85, p. 756.

STUART K., FALLON B. G., CARDI M. A., *Development of the nephrotic syndrome in a patient with prostatic carcinoma*, Am. J. Med., 1986, **80**, 295.

TAGUMA Y., KITAMOTO Y., FUTAKI G., *Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics*, N. Engl. J. Med., 1985, **313**, 1617.

TAKANASHI M., TAKAHASHI S., *Complemen-dependent solubilization of immune complexes*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, **1**, 261.

THOMAS H. C., POTTER B. J., SHERLOCK S., *Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease*?, Lancet, 1977, **2**, 1261.

TOMURA S., IDA T., SOUNG L. S., *Activation of platelets in patients with chronic proliferative glomerulonephritis and the nephrotic syndrome*, Clin. Nephr., 1982, **17**, 24.

UNANUE E. R., DIXON F. J., *Experimental glomerulonephritis. Immunological events and pathogenic mechanisms*, in *Advances in immunology*, sub red. Dixon F. J., Humphrey J. H., Academic Press, New York, 1967, vol. 6.

VALENTIJN R. M., DAHA M. R., VAN ES L. A., *Immune complexes*, Clin. Immun. Allergy, 1985, **5**, 649.

VALENTIJN R. M., KAUFMANN R. H., DE LA RIVIERE G. B., *Presence of circulating macromolecular IgA in patients with hematuria due to primary IgA nephropathy*, Am. J. Med., 1983, **74**, 375.

VAN DAMME P., *Studies on mechanisms of deposition of immune complesex in experimental glomerulonephritis*, Edit. Arscia Uitgaven N. V., Brussel, 1977.

VAN ES L. A., *Factors affecting the deposition of immune complexes*, Clin. Immun. Allergy, 1981, 1, 281.

VERTZMAN L., *Polyarteritis nodosa*, Clin. Rheum. Dis., 1980, **6**, 297.

WALKER, J, D., DODDS, R. A., MURRELLS, T. J.: *Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy*, Lancet, 1989; ii, 16 dec.

WEBER P. C., *Renal prostaglandins, kidney function and essential hypertension*, in Contr. Nephrol., sub red. Ritz E., Edit. Karger, Basel, 1980, vol. 23, p. 82.

WEIDMANN P., *Essential, renal and endocrine hypertension*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams ad Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 53, p. 6. 338.

WEISS J. S., *Oxygen as a weapon in the phagocyte armamentarium*, in *Immunology of inflammation*, sub red. Ward P. A., Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, cap. 2, p. 37.

WEKSLER B. B., GOLDSTEIN I. M., *Prostaglandins : interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation*, Am. J. Med., 1980, **68**, 419.

WELLER, P.F., The immunology of eosinophils, N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1110.

WHALEY K., Complement disorders, Clin. Immun. Allergy, 1985, **5**, 407.

WILSON C. B., *Specific renal disease. Immunologic considerations*, in *Nephrology*, sub red. Stein J. H., Edit. Grune ad Stratton, New York, 1980, p. 275.

WILSON C. B., *Immunopathogenesis of kidney disease*, in *Clinical immunology of the kidney*, sub red. Zabriskie J. B., Edit. J. Wiley, New York, 1982, cap. 2, p. 27.

WILSON C. A., DIXON F. J., *Renal response to immunological injury*, in *The kidney*, 3rd edition, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, cp. 20., p. 800.

YOUNG J. D., COHN Z. A., *How killer cells kill*? ,Sci. Amer., 1988, p. 38.

ZIMMERMAN S. W., MOORTHY A. V., DREHLER W. H., *Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1983, **75**, 920.

ZUCKER M. B., *Platelet function*, in *Hematology*, 3rd edition, sub red. Williams W. J. et al., Edit. Mc Graw Hill, New York, 1983, cap. 129, p. 1176.

* * * *Oxygen free radicals linked to many diseases*, Science, 1987, **235**, 529.

7 Proteinuria: patogeneză, metode de determinare și semnificație clinică

M. Voiculescu

7.1. *Patogeneza proteinuriilor*

Rinichiul joacă un rol important în metabolismul proteinelor. Diverse mecanisme glomerulare și tubulare împiedică pierderea proteinelor în urină. Astfel, deși prin rinichi trec zilnic 180—200 l plasmă, pierderile urinare de proteine nu depășesc 150 mg/zi. Studii de micropuncție tubulară și clearence fracționat au relevat caracterul selectiv al filtrării glomerulare, așa încît numai 1/30 000 din albumina plasmatică trece din glomeruli în tubi. Din cele 2—20 g de proteine care se găsesc zilnic în urina tubulară, 95% sînt reabsorbite de tubul proximal, ceea ce face ca urina finală să conțină numai 50—150 mg proteine/zi (140 mg/m²/zi la copii și 300 mg/m²/zi la adolescenți) (Oken, 1971 ; Brenner și colab., 1986). Dintre acestea, 60% sînt proteine plasmatice filtrate glomerular și nereabsorbite tubular, iar 40% sînt proteine secretate tubular (tabelul nr. 7.1) (Bradley și colab.,

Tabelul nr. 7.1

Principalele proteine prezente în urină

Albumină	25 mg %
IgG	1,98 mg %
IgA	0,54 mg %
Lanțuri ușoare	3,5 mg %
Glicoproteina Tamm-Horsfall	39 mg %
Lizozim	0,3 mg %
Haptoglobină	0,1 mg %
Transferină	0,69 mg %
$Beta_2$ microglobulină	0,003 mg %

1979 ; Hricick și Smith, 1986). Cantitatea de proteine urinare (Q_u) este egală cu diferența dintre suma cantităților filtrate glomerular (Q_{fg}) și secretate tubular (Q_{st}) minus cantitatea reabsorbită tubular (Q_{rt}):

$$Q_u = (Q_{fg} + Q_{st}) - Q_{rt} \qquad (1)$$

Din ecuația 1 rezultă că proteinuria recunoaște unul din următoarele mecanisme sau combinații ale acestora : creșterea cantității de proteine filtrate glomerular, mărirea secreției acestora sau scăderea reabsorbției tubulare de proteine. În continuare vom utiliza pentru prezentare o clasificare fiziopatologică a proteinuriilor (tabelul nr. 7.2).

Tabelul nr. 7.2

Clasificarea proteinuriilor după mecanismul de producere

MECANISMUL	TIPUL	BOALA DE BAZĂ	TIPUL PREDOMINANT DE PROTEINE
Supraproducție de proteine	Prerenală	Mielom multiplu B. Franklin Leucemia monocitară Hemo-și mioglobinurii Perfuzii cu albumină	Lanțuri ușoare Fragmente Fc Lizozim Hemo- și mioglobină Albumină
Creșterea permeabilității glomerulare	Glomerulară	Glomerulopatii	Albumină
Scăderea reabsorbției tubulare	Tubulară	Boli tubulo-interstițiale	Alfa-2 globulina, beta-globulina și post-gama-globulina Lizozim Beta-2-microglobulina
Creșterea secreției de proteine în căile urinare	Secretorie	Pielonefrite	IgM IgA
Efracția căilor limfatice urinare în urină	Mecanică	Sarcină Traumatisme Cancere	Chilurie

7.1. A. Proteinuria de *supradebit* a fost observată după perfuzii de proteine sau derivați proteici (albumină, plasmă, factori ai coagulării, etc.), hemoliză acută, distrugeri tisulare importante, exces de lanțuri ușoare Ig în cadrul sindroamelor limfoproliferative (mielom multiplu, leucemie limfatică cronică, limfoame etc.). În acest tip de proteinurie, inițial nu există leziuni glomerulare sau tubulare. Creșterea concentrației proteinelor liber filtrabile (rază efectivă hidrodinamică sub 4 nm) în capilarul glomerular este singurul factor patogenic care mărește difuziunea proteinelor prin porii membranei glomerulare. Întrucît reabsorbția tubulară este un proces activ și limitat energetic, excesul de proteine filtrate glomerular se pierde urinar. Uneori, debitul proteinuriei depășește 5—7 g/zi (Forland, 1981). Cu toate acestea, edemele și celelalte modificări clinice și biochimice ale sindromului nefrotic lipsesc, deoarece albuminemia și presiunea coloidosmotică rămîn normale. În mod caracteristic, în sindroamele limfoproliferative predomină un singur component urinar, cu greutate moleculară mică, sub 30 000 D, cel mai adesea fiind vorba de lanțuri ușoare de Ig sau fragmente ale acestora. Lanțurile ușoare Ig nu reacționează cu tetrabromfenilul, astfel încît pentru identificarea lor se

recomandă metoda turbidimetrică cu acid sulfosalicilic și, ulterior, tiparea imunoelectroforetică (Abuelo, 1983). Apariția leziunilor tubulare conferă proteinuriei caracteristici de tip tubular : crește nivelul beta-2-microglobulinei și a lizozimului urinar. Constituirea leziunilor glomerulare este marcată de apariția albuminuriei. Cu timpul, albuminuria provoacă hipoalbuminemie, scăderea presiunii coloidosmotice și edeme. Prognosticul și tratamentul proteinuriei de supradebit aparține bolii de bază. Apariția proteinuriei de tip tubular și/sau glomerular are semnificație prognostică proastă, consfințind constituirea leziunilor tubulare, respectiv glomerulare.

7.1. B. Proteinuriile secundare *creșterii permeabilității glomerulare* cuprind majoritatea proteinuriilor și reprezintă principala cauză de sindrom nefrotic.

Creșterea permeabilității glomerulare recunoaște cauze *funcționale* și *organice*. Modificările funcționale interesează în ultimă instanță circulația intraglomerulară și traficul transglomerular al moleculelor (pag. 113). Modificările organice sînt mai complexe și generează proteinurie prin alterarea structurilor glomerulare.

Substratul permeabilității glomerulare selective și modificările acesteia în diverse boli renale au fost amplu investigate prin tehnici de micropuncție tubulară și clearence fracționat, microscopie electronică și imunofluorescență, analiză histo- și biochimică a ultrastructurilor glomerulare.

Rezultatele obținute au permis formularea unor modele teoretice care admit prezența de „bariere selective glomerulare" așezate în serie, fiecare cu rol bine determinat în procesul de ultrafiltrare. Alterarea uneia sau mai multor structuri glomerulare afectează capacitatea de discriminare a segmentului de filtru lezat.

7.1.1. Corelații anatomo-funcționale privind ultrafiltrarea glomerulară

Glomerulul este format dintr-o rețea de anse capilare, *mezangium* și capsula lui Bowman (capitolul 3). Structura este adaptată funcției de filtrare.

Capilarele glomerulare sînt grupate în 4—8 lobuli susținuți de *mezangium*. Peretele capilar are un singur strat de *celule endoteliale*, turtite, așezate pe o membrană bazală. Grosimea citoplasmei este de maximum 12 μm. Studii ultrastructurale au arătat că celulele endoteliale emit prelungiri citoplasmatice către lumenul capilar sub formă de falduri. Suprafața medie de filtrare pe glomerul este de 0,136 mm^2, ceea ce corespunde la o suprafață totală de filtrare de 1,5 m^2 (Thier, 1981 ; Tisher și Madsen, 1986). Întregul versant endotelial către lumenul capilar este acoperit de un strat subțire de glicocalix palianoic, cu grosimea medie de 15 nm, capabil să respingă sarcinile electronegative (Zamboni, 1983). Celulele endoteliale au numeroși pori de dimensiuni mari (fenestre), dispuși regulat, cu diametrul mediu de 70 nm (50—100 nm) și acoperiți de un diafragm subțire, proteopolizaharidic, cu permeabilitate ridicată (Tisher și Madsen, 1986 ; Kinkaid-Smith și Whitworth, 1987). Numărul organitelor celulare este redus. Aspectul morfologic sugerează adaptarea endoteliului pentru filtrare la presiuni ridicate (4—6 mm Hg). Celulele sanguine și proteinele cu diametrul mai mare de 100 nm sau încărcate electronegativ sînt reținute de bariera endotelială.

Membrana bazală glomerulară (*MBG*) are dublă origine : endotelială și epitelială. Din fuziunea celor două membrane bazale rezultă o structură trilamelară, alcătuită dinspre endoteliu către epiteliu din : *lamina rara interna*, *lamina densa* și *lamina rara externa* (fig. 7.1). Grosimea medie a MBG este de 310—315 nm, dintre care *lamina rara interna* și *externa* fiecare cîte 20—40 nm, iar *lamina densa* 230—275 nm (Tisher și Madsen, 1986). În zonele în care MBG trece de la o ansă capilară la alta, celulele endoteliale vin în contact cu matricea mezangială, iar MBG capătă relații cu celulele mezangiale și substanța mezangială.

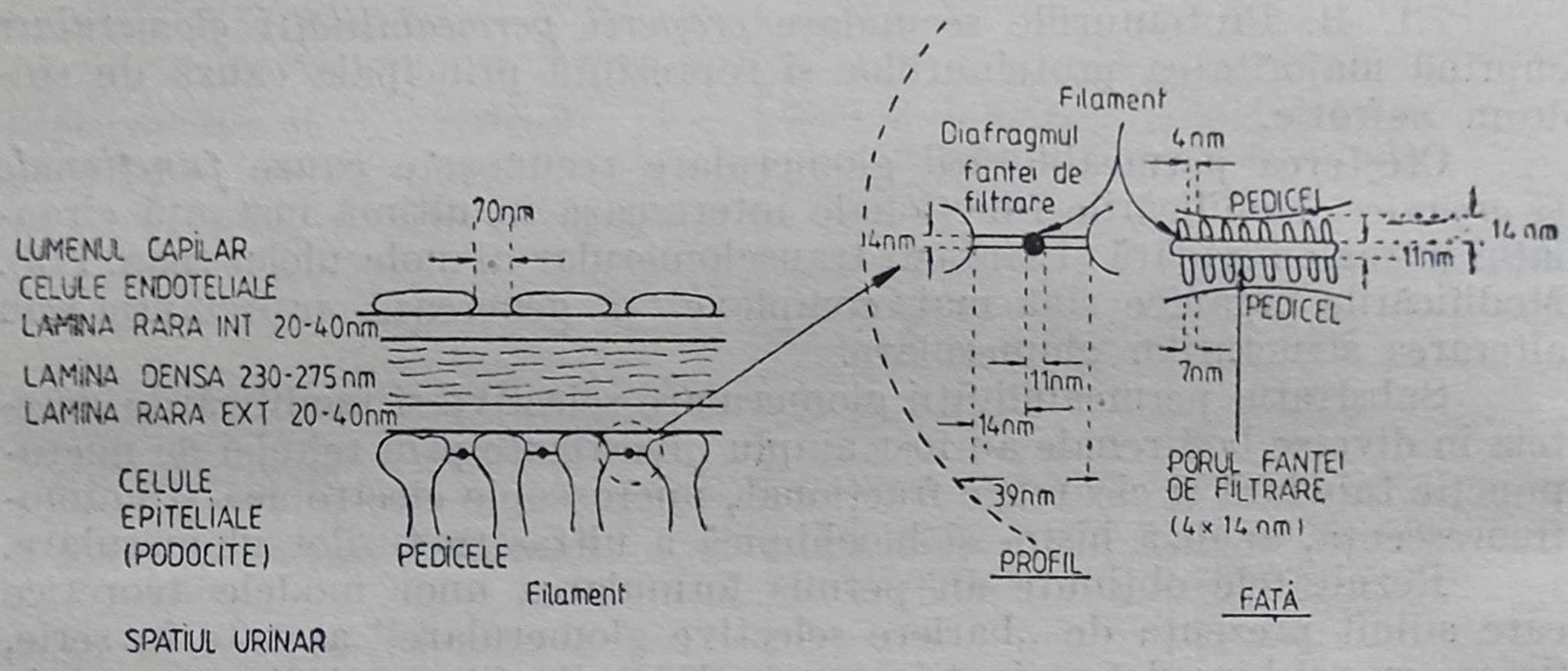


Fig. 7.1. — Structura membranei glomerulare de filtrare și imaginea mărită a spațiului de filtrare interpedocitar (Van Es, 1981).

Studii ultrastructurale au relevat prezența de microfilamente cu diametrul de 5—7 nm în *lamina densa* și de 3—10 nm în *lamina rara interna* și *externa*. Aspectul dens sau rar al MBG este determinat de structura chimică, răsucirea și orientarea spațială diferită a microfilamentelor. Analiza histochimică a constituenților MBG extrași cu diverși detergenți după fragmentarea MBG prin sonicare au arătat că MBG este un gel hiperhidratat, format dintr-o rețea de procolagen inclusă într-o matrice glicoproteică. Fibrele rețelei sînt alcătuite din colagen de tip IV și V și conțin hidroxilizină, hidroxiprolină, glicină etc. Matricea glicoproteică este bogată în glicozoaminoglicani, cu numeroase reziduuri de heparansulfat și acid sialic încărcate electronegativ. Studii efectuate cu trasori cationizați (lizozim, feritină, roșu de ruteniu, albastru de alcian etc.) înainte și după neutralizarea sarcinilor electrice din MBG cu enzime (heparinază) sau anticorpi antiglicozoaminoglicani, precum și cercetări microscopice în imunofluorescență de înaltă rezoluție pe secțiuni ultrafine au relevat că reziduurile electronegative de heparansulfat din glucozoaminoglicani, de acid sialic din heteropolizaharide și grupările carboxi din glicopeptide formează împreună la nivelul *laminei rara interna* și *externa* o rețea fină electrostatică cu ochiurile de 60 nm (Couser și Salant, 1982 ; Michael și colab., 1984 ; Tisher și Madsen, 1986).

Creșterea permeabilității MBG pentru macromoleculele cationizate după neutralizarea stratului polianoic cu protamină, enzime (neuramidază, heparinază) sau anticorpi specifici și refacerea permeabilității selective prin antagonizarea protaminei cu heparină sugerează că rețeaua polianoică împiedică filtrarea moleculelor electronegative (Van Es, 1981).

Lamina densa este neutră electric şi conţine în principal compuşi colagenici. În afara constituenţilor colagenici, în MBG s-au mai identificat glicoproteine (fibronectin, laminin, entactin, amiloid P, antigenul Goodpasture şi MBM 7), precum şi diverse antigene neglomerulare endogene (IgG, albumină denaturată, ADN, etc.) şi exogene (virale, bacteriene, protozoare, proteine heterologe, etc.) implicate în formarea de complexe imune locale. Astfel, ADN dublu catenar şi diverse proteine cu punct izoelectric ridicat (IgG_{1-3}, properdina) au afinitate electrostatică şi/sau chimică pentru fibrele de colagen şi se fixează în MBG, unde, în condiţii patologice, împreună cu anticorpii, vor forma complexe imune locale (Izui, 1976; Michael şi colab., 1984). Aparent, MBG nu are pori şi deocamdată nu se cunoaşte modul de filtrare al proteinelor la acest nivel.

Celulele epiteliale (*podocitele*) reprezintă răsfrîngerea visceralã a celulelor parietale din capsula lui Bowman. Podocitele se găsesc pe faţa externă a MBG şi, în mod caracteristic, emit prelungiri citoplasmatice trabeculare către *lamina rara externa*. Fiecare prelungire trabeculară, numită şi *proces primar*, se ramifică în procese secundare, terţiare etc. denumite *pedicele*, singurele care ajung şi iau contact cu *lamina rara externa*. Studii ultrastructurale au relevat că pedicelele adiacente de pe *lamina rara externa* au origine podocitară *diferită*, succesiunea pedicelelor fiind o alternanţă regulată de prelungiri provenind din procese diferite, asemănătoare unui angrenaj de roţi dinţate. Între două pedicele consecutive se creează un spaţiu larg de 40 nm (25—60 nm), denumit *fantă de filtrare*. Fanta de filtrare este acoperită de o membrană fină care se întinde de la un pedicel la altul. *Membrana fantei de filtrare* are central un *filament* cu diametrul de 6—11 nm şi care, pe secţiune transversală, apare ca o zonă densă. De o parte şi de alta a filamentului central se desprind perpendicular către pedicele *filamente fine* cu diametrul de 7 nm, realizînd un aspect de frunză de ferigă. Între cele două filamente transversale, pe de o parte, şi filamentul central şi pedicel, pe de altă parte, se formează un spaţiu rectangular cu lungimea de 14 nm şi lăţimea de 4 nm, denumit *porul membranei fantei de filtrare* (fig. 7.1). Porii ocupă aproximativ 2—3% din suprafaţa membranei fantei de filtrare (Van Es, 1981; Tisher şi Madsen, 1986). Suprafaţa podocitelor către MBG este acoperită de un strat electronegativ de glicocalix bogat în acid sialic, a cărui grosime (20—60 nm) este mai mare decît în cazul celulelor endoteliale. Citoplasma podocitelor conţine numeroase filamente care se extind în prelungirile citoplasmatice şi au rol de susţinere. Aparatul Golgi, ribozomii liberi, reticulul endoplasmatic neted şi rugos sînt bine reprezentaţi, ceea ce sugerează că podocitele au o activitate metabolică complexă. Podocitele participă în procesul de ultrafiltrare, formare a MBG şi fagocitoză (Zamboni, 1983).

Celulele epiteliale parietale împreună cu membrana bazală pe care se găsesc formează foiţa externă a capsulei Bowman. Epiteliul parietal se continuă la polul vascular al glomerulului cu epiteliul visceral, iar la polul urinar cu epiteliul tubului proximal. În contrast cu epiteliul visceral, celulele parietale sînt plate, au organite puţine şi lipsite de prelungiri citoplasmatice. Sub influenţa unor stimuli (fibrina, factorii de creştere epitelială de origine trombocitară sau monocitară etc.), epiteliul parietal proliferează, cu formarea de excrescenţe [semilunare glomerulare (Regan şi colab., 1974; Border, 1983).

Celulele mezangiale formează împreună cu matricea înconjurătoare *mezangium*-ul. Celulele mezangiale emit prelungiri citoplasmatice care se extind în jurul capilarelor și pătrund printre celulele endoteliale pînă în spațiul subendotelial și lumenul capilar, unde bombează. Studii ultrastructurale au relevat că prelungirile citoplasmatice posedă filamente similare actomiozinei și excrescențe butonoase cu microvezicule asemănătoare terminațiilor nervoase (Zamboni, 1983).

Activitatea celulelor mezangiale este complexă : de suport mecanic și nutritiv al anselor capilare și de matrice, de control al ratei de filtrare glomerulară și de fagocitoză. Cercetări recente au arătat că structura și poziția celulelor mezangiale în raport cu ansele capilare le conferă capacitatea de control al ratei de filtrare glomerulară. Astfel, tehnici de autoradiografie celulară și studii *in vivo* sau pe culturi de celule cu diverse substanțe vasoactive, înainte și după administrarea unui antagonist de angiotensină II (saralazină), au demonstrat că celulele mezangiale posedă receptori pentru angiotensină II, noradrenalină și vasopresină și că sub acțiunea acestora se contractă și se micșorează suprafața totală de filtrare capilară glomerulară (*S*) (Osborne și colab., 1975 ; Ansiello și colab., 1980). Întrucît *S* este, alături de conductivitatea hidraulică locală (k), un determinant major al coeficientului de ultrafiltrare (Kf), iar acesta din urmă modulează rata de filtrare glomerulară, rezultă că orice contracție mezangială urmată de scăderea lui *S* va reduce rata de filtrare glomerulară. S-a constatat că PGE_2, PGI_2, parathormonul etc. contractă *mezangium*-ul și diminuă filtratul glomerular indirect, prin eliberarea locală de angiotensină II, mediată de c-AMP (Schor și colab., 1981). Totodată, celulele mezangiale reglează fluxul și presiunea sanguină și redistribuie sîngele între ansele capilare (Brenner și colab., 1986). Prezența fibrelor de actomiozină și continuarea celulelor mezangiale la nivelul polului vascular al glomerulului cu stratul muscular al arteriolei aferente conferă celulelor mezangiale, după unii autori, calități de celule mioepiteliale înalt specializate în controlul filtratului glomerular prin modularea *S* (Zamboni, 1983).

Studii efectuate cu trasori injectați intravenos (feritină, carbon coloidal, complexe imune preformate și calibrate, etc.) au arătat că celulele mezangiale fagocitează și transportă de la celulă la celulă materialul fagocitat către polul vascular al glomerulului unde îl elimină în matricea extraglomerulară (Elena și colab., 1976 ; Michael și colab., 1980). Celulele mezangiale joacă rol de macrofage glomerulare și diverse cercetări au demonstrat că gradul leziunilor glomerulare variază invers proporțional cu capacitatea celulelor mezangiale de a fagocita și elimina diverși reactanți imuni (Van Es, 1981 ; Wilson și Dixon, 1986). Complexele imune mari, care conțin IgA, anticorpi cu aviditate crescută sau antigene cu valență ridicată, sînt fagocitați cu preponderență de către celulele mezangiale (McCluskey și Bhan, 1981 ; Van Es și Daha, 1983).

Matricea mezangială este, în mod normal, redusă cantitativ și formată dintr-o substanță fundamentală bogată în glicozoaminoglicani și fibrile, reprezentate îndeosebi prin fibronectin și laminin. Matricea mezangială este sintetizată de celulele mezangiale. Spre deosebire de MBG, fibrele mezangiale sînt grosolane și dispuse areolar, ceea ce permite transportul și îndepărtarea particulelor localizate subendotelial, prea mari pentru a traversa MBG (Tisher și Madsen, 1986). Diverse particule cu

dimensiuni mici și nefiltrate sînt vehiculate prin matricea mezangială către hilul glomerular și, de aici, preluate de sistemul limfatic interstițial.

Aceste date demonstrează că între lumenul capilar și spațiul urinar se află o succesiune de filtre așezate în serie, fiecare cu structură și capacitate distinctă de filtrare. Astfel, endoteliul capilar are porii largi (diametrul 50—100 nm) și un strat subțire de glicocolix electronegativ, opunîndu-se trecerii particulelor mari, cu raza efectivă hidrodinamică de peste 50 nm (tabelul nr. 7.3.) sau puternic încărcate electronegativ. În condiții

Tabelul nr. 7.3

Compoziția proteinelor cu greutate moleculară mică din ultrafiltratul glomerular (după Maher, 1985)

— Fibrină și monomeri de degradare ai fibrinei
— Lanțuri ușoare de tip kappa sau lambda
— Enzime : lizozim, amilază, ribonuclează etc.
— Proteine membranare, componente ale situsurilor de fixare : beta-2-microglobulina, alfa-2-microglobulina, retinolul, proteine post-gamma
— Hormoni : STH, PTH, FSH, insulină, glucagon, calcitonină

de pH sanguin normal, majoritatea proteinelor plasmatice sînt electronegative și dacă respinse de endotelin. (Culpepper și Andreoli, 1983).

MBG posedă două tipuri de filtrare : *rețeaua polianoică* din *lamina rara interna* sau *externa*, formată din reziduuri electronegative de acid sialic și heparansulfat, cu dimensiunile ochilor de 60 nm, capabile să rețină majoritatea particulelor electronegative ajunse la acest nivel, și *bariera sterică* a rețelei de procolagen din *lamina densa*, care oprește trecerea moleculelor pe raza efectivă hidrodinamică mai mare de 5—6 nm. Podocitele au pori rectangulari de dimensiuni reduse (14/4 nm) și un strat gros de glicocolix electronegativ care interzice pasajul moleculelor cu raza efectivă hidrodinamică de peste 4 nm și al tuturor particulelor electronegative. Se observă că filtrele acționează fizic (mecanic sau electrostatic) și că nivelul de discriminare crește progresiv dinspre lumenul capilar spre spațiul urinar : podocitele au porii cu diametrul cel mai mic și forțele electrostatice cele mai puternice, astfel încît la acest nivel se rețin particulele cu dimensiunile cele mai reduse și slab exprimate electrostatic. Filtrele mecanice au avantajul că sînt energetic economice, iar cele electrostatice fiabile și rezistente la fenomenul de colmatare al sitei. Reziduurile procesului de filtrare sînt drenate de celulele mezangiale, care totodată controlează și rata de filtrare, prin modularea suprafeței de filtrare glomerulară.

Mai puțin cunoscut este modul cum *trec* particulele prin filtrul glomerular. După unii autori, moleculele admise străbat endoteliul capilar conform legilor difuziunii și convecției prin membrane izo- (Pappenheimer, 1951) sau heteroporotice (Grotte, 1956). Alți autori, negăsind pori, au sugerat pe baza observațiilor microscopoelectronice că transportul particulelor se face activ, conform teoriei „ferry-boat-ului", prin vezicule plasmalemale (micropinocitoză) care joacă rol de „navete" între cei doi poli ai celulelor endoteliale (Palade, 1953). În ultimii ani, ipoteza transportului plasmalemal a fost pusă sub semnul îndoielii, întrucît s-a constatat

că veziculele plasmalemale sînt de fapt invaginaţii complexe ale membranei endoteliale şi că transportul particulelor continuă chiar dacă se reduce metabolismul celular prin congelare (Bungaard, 1979). Recent, pornindu-se de la măsurarea gradientului de concentraţie al feritinei dinspre lumenul capilar către polul opus celular, s-a propus modelul de transport aşa-zis de tip „fuziune-fisiune" (Clough, 1982). Alţi autori au evidenţiat, la nivelul joncţiunilor interendoteliale, căi trans-capilare sinuoase, posibil echivalenţii porilor endoteliali (Bungaard, 1984). Aceste observaţii nu se exclud reciproc. Pasajul transendotelial poate fi realizat pe căi diferite, în raport cu parametrii fizici ai particulelor.Astfel, peroxidaza extrasă din hrean (G = 40 000 D, r = 3 nm) trece printre joncţiuni şi cu ajutorul veziculelor plasmalemale, în timp ce feritina nativă (G = 480 000D, r=6,1 nm, fiind mai mare, străbate endoteliul numai prin intermediul veziculelor plasmalemnale (Brenner şi Dworkin, 1985). Deşi controversele privind trecerea particulelor prin endoteliul capilar sînt departe de a fi încheiate, modelul matematic al transportului prin membrane heteroporotice explică cel mai bine procesul de ultrafiltrare glomerulară (Haroldson, 1986).

7.1.2. Determinanţii filtrării selective glomerulare

Principalii determinanţi ai filtrării selective glomerulare sînt :

— dimensiunile particulelor ;
— configuraţia spaţială ;
— sarcina electrică ;
— factorii hemodinamici ;
— compoziţia solventului (plasmei).

7.1.2.1. *Dimensiunea particulelor*. Studii experimentale pe animale (şobolan, cîine, maimuţă etc.) şi om au relevat că glomerulul poate discrimina particulele după dimensiunile acestora. Astfel, analiza ultrafiltratului glomerular obţinut prin micropuncţie tubulară proximală juxtaglomerulară a arătat că permeabilitatea capilară glomerulară pentru apă şi inulină este superioară pe unul sau două ordine de mărime celei a oricărui alt capilar, în timp ce pentru albumină şi proteinele cu greutate moleculară mai mare, permeabilitatea este practic nulă (Myers, 1985). Mecanismul prin care glomerulul selectează moleculele după dimensiuni în vederea filtrării a fost amplu investigat în ultimii ani prin tehnici de clearence fracţionat şi tehnici ultrastructurale de înaltă rezoluţie.

Clearence-ul fracţionat al moleculei M (CF_M) este raportul dintre clearence-ul moleculei M (CM) şi clearence-ul apei. Cu alte cuvinte, CF_M evaluează în ce măsură glomerulul este permeabil pentru molecula M în raport cu apa, socotită ca avînd indicele de permeabilitate maxim şi egal cu 1. Înlocuind clearence-ul apoi cu acela al insulinei, formula CF_M devine :

$$CF_M = \frac{c_{MU}}{c_{MS}} \cdot \frac{c_{IS}}{c_{IU}},$$

unde c exprimă concentraţia, iar U urina şi S plasma.

Dacă substanţa M, ca şi inulina, nu este secretată sau absorbită tubular şi nici metabolizată, atunci CF_M este egal cu raportul dintre concentraţia substanţei M în spaţiul Bowman şi plasmă şi exprimă, în ultimă instanţă, gradul de filtrare glomerulară pentru substanţa M. Raportul, denumit şi coeficient de filtrare (θ), este egal cu :

$$\theta = \frac{c_{MB}}{c_{MS}},$$

unde c_{MB} reprezintă concentraţia substanţei M în urină.

Pentru măsurarea θ s-au folosit substanţe endogene (albumina, imunoglobulina, G, transferina) şi exogene proteice (peroxidaza din hrean) şi neproteice (dextran, polivinilpirolidonă etc.). Dextranul (glucopiranoză dextrogiră polimerizată) se caracterizează prin structură chimică omogenă, configuraţie sterică cunoscută, punct izoelectric stabil, degradare metabolică redusă, secreţie şi absorbţie tubulară neglijabile, toxicitate absentă. Totodată, molecula este uşor manipulabilă chimic : prin polimerizare creşte raza moleculară, prin sulfatare devine anionică (punct izoelectric sub 7,4), iar prin cuplarea radicalului dietilaminoetil cationică (punct izoelectric peste 7,4). Datorită acestor proprietăţi, dextranul este larg folosit în studiul permeabilităţii glomerulare.

Relaţia dintre permeabilitatea glomerulară şi dimensiunile moleculei s-a dedus din variaţia CF în funcţie de raza moleculei de dextran neutru electric (punct izoelectric 7,4). Raza moleculelor de dextran s-a stabilit în coloana cromatografică de gel prin comparare cu un eşantion de proteine cu rază cunoscută din tabelul Stockes-Einstein. Rezultatele au arătat că moleculele de dextran cu raza sub 1,8 nm sînt filtrate liber, fără nici o restricţie ($\theta = 1$), după care coeficientul de filtrare scade progresiv, o dată cu creşterea razei moleculei, şi devine nul ($\theta = 0$) pentru valori mai mari de 4,2 nm (fig. 7.2) (Bohrer şi colab., 1977 ; Deen şi colab., 1979). Funcţia

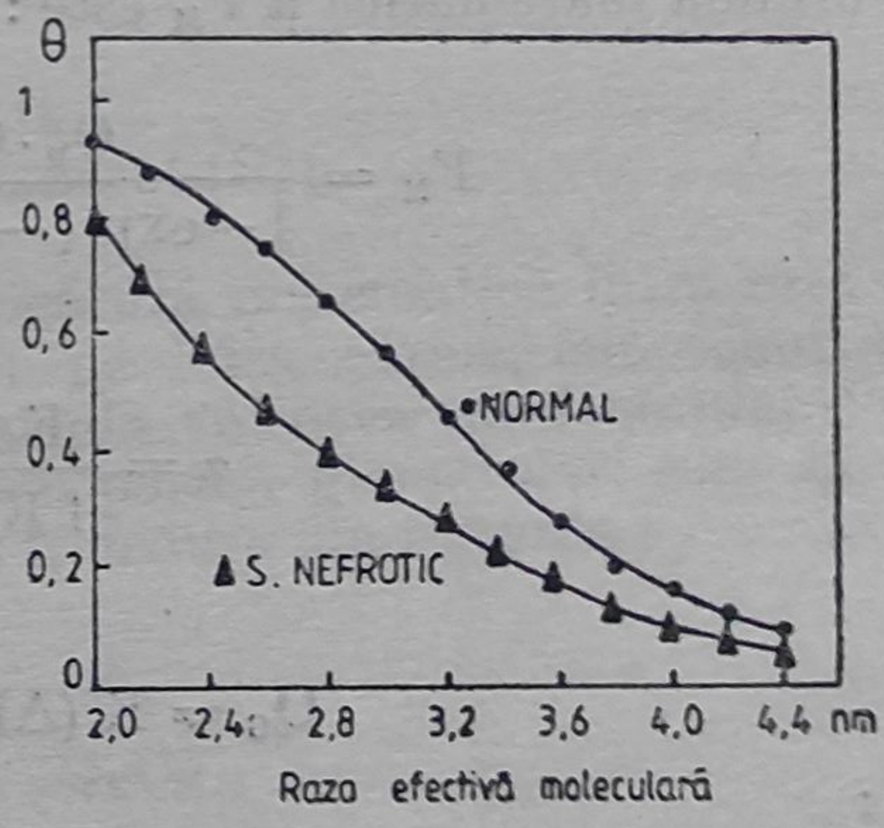


Fig. 7.2. — Aspectul curbei clearance-ului fracţionat la normal şi în sindromul nefrotic (Deen şi colab., 1982).

exprimă o relaţie de inversă proporţionalitate între raza moleculei şi θ şi este liniară pentru un domeniu de definiţie al razei restrîns la intervalul 2,4 — 3,2 nm. Rezultate asemănătoare s-au obţinut cu polivinilpirolidonă atît la şobolan, cît şi la cîine sau om (Myers, 1985 ; Brenner şi colab., 1986). Întrucît, în realitate, dextranul este moderat reabsorbit tubular, rezultatele subestimează valoarea θ.

Interpretarea teoretică a permeabilității glomerulare selective dependente de dimensiunea particulelor pleacă de la prezumpția că moleculele sînt sfere perfecte și că porii sînt cilindrii identici, plini cu fluid omogen și continuu. Mișcarea moleculelor prin pori se face înfrînat conform ecuațiilor deplasării unei particule sferice printr-un cilindru plin cu lichid, aplicate pentru prima dată de Pappenheimer (1951) din hidrodinamică la transportul moleculelor prin membrane cu pori. Conform teoriei, transportul se face în două etape : 1. *de partaj*, prin care anumite molecule, datorită dimensiunilor, formei, sarcinii electrice, sînt excluse și 2. de *transport* propriu-zis prin por, în care gradul de frînare a mișcării moleculei este dependent exclusiv de raportul (λ) dintre raza moleculei (r) și raza porului (R) :

$$\lambda = \frac{r}{R}$$

Cu cît raza moleculei tinde mai mult către raza porului, λ va deveni 1, frînarea va fi maximă, iar transportul nul și invers ; cu cît raza moleculei va fi mai mică, λ va tinde către 0, frînarea va fi minimă, iar transportul maxim.

Studii experimentale au arătat că fluxul moleculei M (F_M) prin porii membranei capilare este de determinat, după Deen (1982), de :

— concentrația plasmatică a substanței (C_M) ;
— fluxul plasmatic local (Q_G) ;
— difuzivitatea substanței în soluție (D_M) ;
— fracțiunea din suprafața capilară ocupată de pori (f) ;
— lungimea porului (1) echivalentă cu grosimea membranei ;
— raportul dintre concentrația M în por și fluid (Ø) ;
— coeficientul de frînare pentru mișcarea convectivă (K_c) ;
— coeficientul de frînare pentru mișcarea difuzivă (K_d).

Formula matematică a F_M este :

$$F_M = \frac{C_M \cdot Q_G \cdot K_c Ø}{1 - \exp(-\alpha)(1 - K_c Ø)},$$

unde :

$$\alpha = \frac{K_c Q_G 1}{f K_d D_M},$$

iar

$$Q_G = K(\Delta P - O_p),$$

în care :

— K este permeabilitatea hidraulică capilară ;
— ΔP este diferența dintre presiunea hidrostatică capilară și presiunea din spațiul Bowman ;
— O_p este presiunea coloidosmotică capilară.

Pentru valori ridicate ale fluxului plasmatic glomerular (Q_G) și pentru moleculele cu dimensiuni mari, la care difuzivitatea (D_M) este

redusă, mișcarea prin pori este dominată de forțe *convective*, în timp ce pentru valori scăzute ale fluxului plasmatic glomerular (Q_G) și pentru molecule cu dimensiuni mici și difuzivitate (D_M) sporită, mișcarea particulelor este influențată preponderent de forțe difuzive (Brenner și colab., 1986),

Este de remarcat că integrala lui Q_G pentru suprafața unui singur nefron reprezintă, de drept, *rata de filtrare glomerulară a unui singur nefron* (*RFGSN*).

Rata de filtrare a moleculei M este totodată dependentă de anumite proprietăți ale membranei :

— coeficientul de ultrafiltrare (K_f) ;
— raza porului (R_p),

unde :

coeficientul de ultrafiltrare (K_f) reprezintă produsul dintre conductivitatea hidraulică (k) și suprafața totală capilară pe glomerul (S) :

$$K_f = k \cdot S$$

Conform ecuației fluxului prin tubi cilindrici, emisă de Poiseuille, formula de mai sus devine :

$$K_f = \frac{f_S}{1} \cdot \frac{R_P^2}{8\eta},$$

unde η este vîscozitatea apei.

Pornind de la aceste relații, formula lui α capătă o nouă înfățișare :

$$\alpha = \frac{K_c(\Delta P - O_p)}{K_D D_M} \cdot \frac{R_p^2}{8\eta},$$

ceea ce arată că rata de filtrare a moleculei M depinde de caracteristici ale membranei capilare :

— conductivitatea hidraulică (k_f) ;
— suprafața de filtrare pe glomerul (S) ;
— raza porului (R_p).

Ultima formulă stabilește o legătură matematică între rata de filtrare a moleculei M și raza porului, pe baza căreia, cunoscînd ceilalți determinanți ai ecuației, putem calcula valoarea razei porului. Pornind de la aceste relații, s-a dedus că raza porilor glomerulari este de 5 nm (Chang, 1975). Valorile F_M și Q_G pot fi deduse din formula :

$$\theta = \frac{F_M}{Q_G C_M}$$

θ se obține pe baza măsurătorilor de clearence fracționat, iar integrala Q_G este dată de rata de filtrare a unui singur nefron pe suprafața acelui nefron :

$$Q_G = \frac{RFGSN}{S}$$

Penultima relaţie devine astfel :

$$\theta = \frac{F_M \cdot S}{Q_G \cdot RFGSN}$$

Această ultimă formulă exprimă legătura dintre suprafaţa de filtrare glomerulară şi rata de filtrare prin glomerul.
Din formula :

$$K_i = \frac{f \cdot SR^2}{18\eta},$$

cunoscînd Kf şi R, putem deduce raportul dintre suprafaţa totală a porilor şi lungimea porului : fS/1. Întrucît lungimea porului (1) corespunde de fapt grosimii membranei glomerulare, înseamnă că totodată putem calcula fracţiunea din suprafaţa totală capilară (S) ocupată numai de pori (f). Pentru şobolan, valoarea fracţiunii suprafeţei ocupată de pori din suprafaţa totală capilară este de 0,1 şi confirmă matematic densitatea ridicată a porilor observată microscopic (Deen şi colab. 1979).

F_M şi Q_G sînt valori medii integrate, întrucît nivelul lor variază punctiform de-a lungul capilarului glomerular o dată cu presiunea hidrostatică şi coloidosmotică, în raport cu raza moleculelor. Astfel, pentru moleculele a căror rază tinde către raza porului şi $\theta \to 0$, presiunea coloidosmotică creşte progresiv dinspre arteriolă aferentă către arteriola eferentă (se filtrează proporţional mai mult apă), ceea ce reduce în aceeaşi măsură presiunea efectivă de filtrare conform ecuaţiei :

$$Q_G = k\,(\Delta P - O_p),$$

unde : ΔP este diferenţa dintre presiunea hidrostatică capilară şi presiunea din spaţiul Bowman, iar O_p este presiunea coloidosmotică. Pentru moleculele cu dimensiuni reduse şi $\theta = 1$, presiunea coloidosmotică rămîne constantă de-a lungul capilarului, întrucît moleculele mici au coeficienţi de filtrare asemănători apei (Deean şi colab., 1982 ; Brenner şi colab., 1986).

Interpretarea matematică a teoriei transportului prin membrane cu pori identici (izoporotice) permite următoarele observaţii :

— suprafaţa şi raza porilor sînt principalii determinanţi membranari care controlează rata transportului transmembranar ;

— raportul dintre raza moleculei şi raza porului este singurul factor care influenţează mişcarea moleculei prin por ;

— diametrul porilor, dedus pe baza coeficientului de filtrare glomerulară, este de 5 nm ;

— densitatea porilor este relativ ridicată (10%) şi corespunde caracterului bogat fenestrat al capilarelor glomerulare.

Este de remarcat că, în realitate, procesul de filtrare glomerulară este mult mai complex şi că premisele iniţiale sînt incorecte : moleculele filtrabile nu sînt sfere perfecte şi nici neutre electric : fluidul nu este omogen : porii nu au dimensiuni identice.

7.1.2.2. *Configurația* moleculelor influențează transportul prin pori. Pentru aceeași rază moleculară, particulele elipsoidale și flexibile trec mai ușor prin pori decît acelea sferice și rigide. Astfel, moleculele alungite și deformabile de dextran neutru au valoarea CF de două ori mai mare decît moleculele sferice și rigide de albumină sau ficol (polimer cu punți laterale) și de șapte ori mai mare decît particulele globuloase de peroxidază extrasă din hrean (Bohrer și colab., 1978; Rennke și colab., 1979). Comparativ cu forțele electrostatice sau hemodinamice, configurația moleculară exercită un efect redus asupra transportului prin pori.

7.1.2.3. *Sarcina electrică* joacă un rol important în transportul moleculelor prin pori. Astfel, pentru aceeași mărime a razei, particulele normal electronegative de albumină (punct izoelectric sub 7,4) sînt înfrînate glomerular și au CF de 100 de ori mai mic decît dextranul neutru electric (punct izoelectric = 7,4) (Eisenbach și colab., 1975; Galaske și colab., 1978). Pentru a exclude efectul configurației moleculare asupra filtrării s-a comparat dextranul neutru electric cu molecule identice conformațional de sulfat-dextran electronegativ (punct izoelectric sub 7,4) și s-a constatat că, la raze moleculare identice, sulfat-dextranul are CF mediu de 10 ori mai mic decît dextranul neutru electric (fig. 7.3) (Chang și colab., 1970). Diferența dintre valorile CF pentru molecule încărcate electric diferit se menține pentru întregul domeniu de variație al razei și magnitudinea ei variază invers proporțional cu mărimea razei : este mai mare pentru valori reduse ale razei și scade pe măsură ce raza crește și tinde către 5 nm. Compararea valorilor CF între molecule neutre electric (dextran, feritină, peroxidază extrasă din hrean) și omoloagele lor cu rază identică, dar încărcate electric pozitiv (cationizate, punct izoelectric peste 7,4) a arătat că, pentru orice mărime a razei, particulele electropozitive au valori mai mari

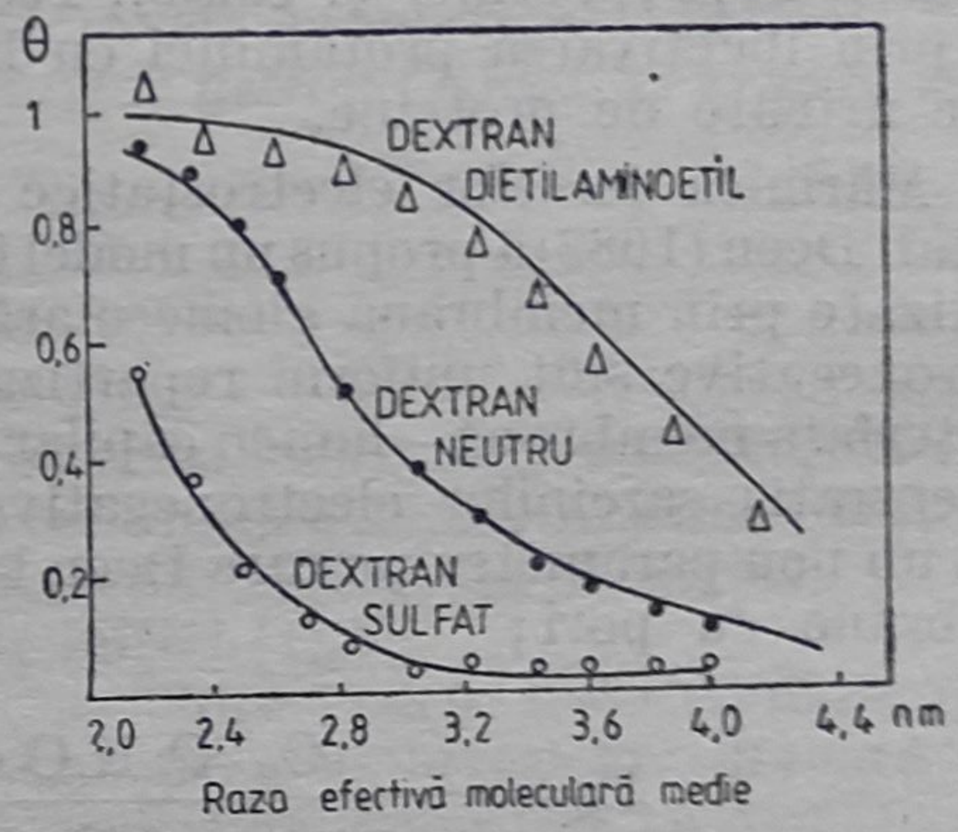


Fig. 7.3. — Aspectul curbei clearance-ului fracționat în raport cu raza efectivă de filtrare pentru dextranul neutru, dextranul — sulfat (anionic) și dextranul — dietil-aminoetil (catonic) (Deen și colab., 1982).

ale CF (Rennke și colab., 1978). Aceste observații sugerează cu tărie că la nivelul glomerulului se găsesc forțe electrostatice negative care frînează transportul particulelor electronegative (anionice) și accelerează mișcarea moleculelor electropozitive (cationice).

Localizarea sarcinilor electronegative la nivelul glomerulului s-a făcut cu ajutorul trasorilor cationizați. Astfel, urmărindu-se zonele de fixare a particulelor de fier coloidal, lizozim, roșu de ruteniu sau albastru

alcian, s-a putut constata că toate straturile glomerulare au sarcini electronegative (Brenner şi Dworkin, 1985). Analiza histo- şi biochimică a ultrastructurilor glomerulare a stabilit că încărcarea electronegativă la nivelul endoteliului şi podocitelor este generată de stratul de glicocalix bogat în grupări sialil provenite din heteropolizaharide şi *carboxi* din glicopeptide, iar la nivelul MBG de grupările *sulfat* din glucozoaminoglicani (Kanwar şi colab., 1979). Măsurarea CF pentru molecule de dextran cu sau fără sarcină electrică, înainte şi după inactivarea forţelor electrostatice glomerulare cu anticorpi monoclonali antiproteoglicani, enzime (heparinază, neuramidază) sau protamină, precum şi identificarea unor trasori electronodenşi cationizaţi (feritină) prin microscopie electronică a relevat că principalii componenţi glomerulari care împiedică filtrarea particulelor electronegative sînt stratul de glicocolix endotelial şi podocitar şi grupările heparansulfat din MBG.

Rolul filtrelor electrostatice glomerulare în frînarea transportului proteinelor este demonstrat de proteinuria indusă prin ser nefrotoxic sau cu puromicină. Animalele tratate cu ser nefrotoxic sau cu puromicină pierd o parte din sarcinile electrostatice negative glomerulare, aşa după cum o demonstrează creşterea valorilor CF pentru dextranul sulfat electronegativ comparativ cu dextranul neutru. Aceste date sugerează că animalele bolnave, spre deosebire de lotul martor, nu pot reţine în aceeaşi măsură particulele electronegative, inclusiv albumina, întrucît au un număr redus de sarcini electronegative glomerulare (Chang şi colab., 1976; Bohrer şi colab., 1977).

Extinderea cercetărilor la alte glomerulopatii şi în sindromul nefrotic congenital al copilului a arătat că între scăderea forţelor electrostatice negative glomerulare, evaluată prin tehnici de CF sau cu trasori cationizaţi, şi apariţia proteinuriei există o relaţie de tip cauză—efect (Caulfield şi colab., 1976; Vernier şi colab., 1983). Refacerea sarcinilor elecronegative prin inactivarea protaminei cu heparină a redus experimental pierderile urinare de proteine.

Mărimea forţelor electrostatice glomerulare a fost dedusă experimental. Deen (1982) a propus un model teoretic al transportului particulelor polarizate prin membrana glomerulară pornind de la premisa că sarcinile electronegative sînt uniform repartizate în membrana glomerulară şi că la interfaţa membrană—lumen capilar se stabileşte un echilibru Donnan. Concentraţia sarcinilor electronegative în membrana glomerulară reprezintă un nou parametru pe care Deen l-a introdus în formula fluxului prin membrane cu pori;

$$F_M = \frac{C_M \cdot Q_G K_c Ø \exp(Z_T \Delta U_p)}{1 - \exp(-\alpha)[1 - K_c Ø \exp Z_T \Delta U_B)]},$$

unde: Z_T este sarcina particulei, ΔU — diferenţa de potenţial dintre plasmă (p) sau spaţiul Bowman (B) pe de o parte şi membrana glomerulară pe de altă parte. Pentru molecule cu dimensiuni mari, $K_c Ø$ este subunitar, iar termenul $Z_T \Delta U_B$ nu influenţează mărimea numitorului fracţiei (Deen şi colab., 1982). Rezultă că fluxul particulelor (F_M) variază proporţional cu exponenţiala $Z_T \Delta U_p$: cu cît sarcina particulei (Z_T) este mai mare, cu atît interacţiunea şi consecinţele acesteia asupra mişcării particulei vor fi

mai mari. Dacă particula este *electronegativă* (anionică), Z_T va fi mai mic de 0, produsul $Z_T \Delta U_p$ negativ, iar mărimea exponenţialei subunitară, ceea ce va duce la o valoare mai mică a numărătorului şi a fluxului decît dacă particula ar fi neutră electric, iar Z_T egal cu 0 şi mărimea exponenţialei egală cu 1. Dimpotrivă, dacă sarcina particulei este *pozitivă* (cationică), Z_T va deveni mai mare ca 0, mărimea exponenţialei peste 1, iar valoarea fluxului va creşte comparativ cu patriculele electric neutre. Aceste interpretări, confirmate experimental, leagă valoarea fluxului transmembranar de mărimea şi semnul sarcinilor electrice din membrana glomerulară.

Cunoscînd din măsurători electroforetice sarcina electrică a moleculelor de dextran neutru şi cationic (dietilaminoetil-dextran) şi introducînd aceste valori în formula fluxului, s-a putut deduce că potenţialul membranei glomerulare la suşa Műnich-Wistar de şobolan este de 120—170 mEq/l şi cu semn negativ (Bohrer şi colab., 1978; Cheng şi colab., 1975).

Bazat pe aceeaşi formulă, Deen (1981) a evaluat importanţa potenţialului electric de membrană în raport cu dimensiunea porilor pentru transportul moleculelor polarizate prin membrane cu pori. Astfel, dacă potenţialul de membrană scade de două ori, de la 150 la 75 mEq/l, coeficientul de filtrare creşte de 100 de ori, în timp ce dacă raza porului se modifică tot de două ori şi creşte de la 5 la 10 nm, coeficientul de filtrare sporeşte în acest caz numai de 5 ori (Deen şi Savat, 1981). Cu alte cuvinte, la grade identice de variaţie, modificările de potenţial electric nu au răsunet mai mare asupra transportului transmembranar decît modificările razei porilor.

7.1.2.4. *Factorii hemodinamici glomerulari* influenţează transportul moleculelor prin membrana glomerulară. Conform legilor hidrodinamicii, transportul moleculelor solvitului se face concomitent cu acelea ale solventului, prin forţe motrice convective şi difuzive. Din ecuaţia fluxului prin membrane izoporotice rezultă că mărimea transportului molecular prin membrana glomerulară variază invers proporţional cu rata de filtrare glomerulară a apei pentru un singur nefron (RFGSN) (Deen, 1982):

$$\theta = \frac{F_M \cdot S}{Q_G \cdot RFGSN}$$

Din această relaţie se deduce că orice factor care modifică RFGSN va influenţa totodată, în raport invers proporţional, mărimea transportului transmembranar. Principalii determinanţi ai RFGSN sînt:

— fluxul plasmatic glomerular iniţial (Q_p);
— diferenţa medie de presiune hidrostatică transcapilară (Δp);
— concentraţia proteinelor plasmatice în arteriola aferentă (C_p);
— coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară (K_f).

7.1.2.4.1. *Fluxul plasmatic glomerular iniţial* modifică valoarea θ în raport cu sarcina electrică a moleculei. Pentru moleculele *neutre* sau *electronegative* (anionice), creşterea Q_p antrenează o mărime disproporţionată a fluxului solventului în raport cu fluxul solvitului, astfel încît, deşi în valoare absolută fluxul molecular sporeşte, nivelul θ scade totuşi, întrucît presiunea coloidosmotică diminuă, iar fluxul local transmembranar Q_G şi RFGSN cresc proporţional. Mai mult, la acestea se adaugă şi creşterea diferenţei de potenţial dintre lumen (mai puţin electronegativ acum dato-

rită concentraţiei reduse de proteine anionice) şi membrana glomerulară electronegativă, diferenţă care va accentua deja scăderea θ. Pentru moleculele *electropozitive* (cationice), întrucît creşterea Q_P reduce diferenţa de potenţial şi deoarece răsunetul acesteia asupra θ este mai puternic decît creşterea RFGSN, rezultă că, în acest caz, creşterea Q_P va determina mărirea θ. *Scăderea* Q_P are efect invers : pentru moleculele electronegative va creşte θ, iar pentru molecule electropozitive va reduce θ (Deen şi colab., 1982).

7.1.2.4.2. *Diferenţa medie de presiune hidrostatică* modulează unidirecţional θ. Scăderea Δp creşte θ, în timp ce creşterea Δp nu reduce θ deoarece, concomitent cu creşterea Δp, sporesc forţele convective şi difuzive şi totodată fluxul plasmatic glomerular, şi astfel se anulează efectul creşterii Δp (Hostetter şi Brenner, 1983).

7.1.2.4.3. *Concentraţia proteinelor plasmatice în arteriola aferentă* (C_p) exercită un efect invers asupra RFGSN decît Δp, astfel încît creşterea C_p măreşte θ, în timp ce scăderea C_p nu modifică semnificativ θ.

7.1.2.4.4. *Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară* (K_f) modifică RFGSN şi totodată influenţează în acelaşi sens transportul glomerular (Brenner şi Dworkin, 1985).

În *concluzie*, interpretarea modelului matematic de transport prin membrane izoporotice atrage atenţia asupra importanţei factorilor hemodinamicii glomerulari în procesul de filtrare glomerulară, alături de factorii legaţi de mărimea moleculelor şi de caracteristicile membranei glomerulare. Factorii hemodinamici influenţează transportul transmembranar în funcţie de efectul pe care aceştia îl exercită asupra RFGSN. Astfel, scăderea Q_p şi Δp şi creşterea C_p şi K_f scad RFGSN şi, implicit, măresc θ, întrucît RFGSN şi θ sînt în raport de inversă proporţionalitate. Reciproca nu este valabilă pentru Δp şi C_p întrucît creşterea Δp şi scăderea C_p măreşte nivelul forţelor convective şi difuzive şi totodată fluxul plasmatic glomerular. De asemenea, întrucît efectul forţelor electrostatice este mai puternic decît al forţelor hidrodinamice, pentru particulele electropozitive (cationice), relaţiile se modifică astfel : scăderea Q_p şi Δp reduce θ, adică invers decît în cazul particulelor electronegative (anionice). Aceste deducţii matematice au fost verificate experimental şi explică variaţia transportului transmembranar al proteinelor în diverse stări fiziologice şi glomerulopatii. Astfel, creşterea Q_p obţinută la sursa Münich-Wistar de şobolan prin expandarea volumului plasmatic cu soluţii izooncotice a produs scăderea θ, în timp ce scăderea Q_p însoţită de creşterea Δp după administrarea de angiotensină II a mărit θ (Chang şi colab., 1975 ; Bohrer şi colab., 1977). De asemenea s-a dedus, pe baza tehnicilor de CF, că în nefrita nefrotoxică la aceeaşi suşă de şobolan, scăderea θ este determinată de reducerea K_f (Hostetter şi Brenner, 1983).

7.1.2.5. *Compoziţia plasmei* în proteine afectează transportul transmembranar. Experimental s-a constatat că scăderea concentraţiei plasmatice de proteine, îndeosebi orosomucoid, alterează bariera electrostatică negativă endotelială şi creşte traficul albuminei şi altor macromolecule electronegative (Haroldson, 1986). Orosomucoidul (reactant de fază acută al inflamaţiei) şi alte proteine plasmatice întreţin funcţionalitatea bari-

erei electrostatice negative endoteliale („efect seric") interacţionînd favorabil cu stratul de glicocolix.

Rezultatele stabilesc astfel că mişcarea moleculelor prin membrana glomerulară este generată de forţe convective şi difuzive. Caracterul mişcării, accelerat sau dimpotrivă înfrînat pînă la oprire, este determinat de constantele fizice ale moleculelor (dimensiune, formă, sarcină electrică). Capacitatea membranei glomerulare de a discrimina şi influenţa mişcarea moleculelor constituie substratul filtrării selective glomerulare.

7.1.3. Localizarea sitei de filtrare glomerulară

Numeroase studii au încercat să precizeze locul din membrana glomerulară unde se produce filtrarea : endoteliul, *lamina rara interna*, *lamina densa*, *lamina rara externa*, podocite. În acest scop, procesul de filtrare a fost analizat cu trasori electronodenşi cu dimensiuni şi sarcini electrice prestabilite. Locul din membrana glomerulară unde trasorul se opreşte corespunde nivelului de maximă interacţiune moleculă- ţesut şi marchează zona de filtrare. Astfel, s-a constatat că toate moleculele, indiferent de proprietăţile lor fizice, parcurg *trasee extracelulare*. Pentru sarcini electrice asemănătoare (negativă), moleculele cu *dimensiuni mari* (feritina nativă, rază efectivă 6,1 nm) sînt reţinute proximal, la nivelul endoteliului şi *laminei rara interna*, în timp ce moleculele cu *dimensiuni reduse* (catalaza) sînt oprite distal, la nivelul diafragmului fantei de filtrare podocitare (Farquhar şi colab., 1961 ; Venkatachalam şi colab., 1970). Utilizîndu-se molecule cu dimensiuni apropiate, dar încărcate *electric* diferit s-a observat ca moleculele *anionice* (albumina, rază efectivă 3,6 nm) se opresc în spatele endoteliului şi *laminei rara interna*, în timp ce moleculele *cationice* (mieloperoxidaza, rază efectivă 4,1 nm) trec mai departe şi sînt reţinute de diafragmul fantei de filtrare podocitare (Graham şi Karnovsky, 1966). Aceeaşi substanţă (feritina), sub formă anionică, este oprită proximal, la nivelul endoteliului şi al *laminei rara interna*, în timp ce sub formă cationică este reţinut distal, în zona diafragmului fantei de filtrare podocitare (Rennke şi Venkotachalow, 1977) (fig. 7.4).

Studii ultrastructurale efectuate pe microsecţiuni impregnate cu coloranţi cationici (fier coloidal, roşu de ruteniu, albastru de alcian etc.) au relevat că, de fapt, *toate* straturile membranei glomerulare sînt electronegative. La nivelul *endoteliului* şi *podocitelor*, electronegativitatea este generată de grupările *sialil* din heteropolizaharide, iar la nivelul MBG de grupările *carboxi* din glucopeptide şi *sulfat* din glucozoaminoglicani (Kanwar şi colab., 1979). Heteropolizaharidele (glucopeptide) învelesc ca o manta (glicocalix) endoteliul şi epiteliul podocitar şi împreună cu glucozoaminoglicanii din MBG formează o structură electronegativă multilamelară complexă. Importanţa ei a fost demonstrată experimental. Astfel, în nefropatia şobolanului indusă de puromicină sau în nefrita nefrotoxică produsă cu ser anti-antigen Heyman, proteinuria se asociază constant cu scăderea electronegativităţii membranei glomerulare, aşa după cum o sugerează creşterea valorilor clearence-ului fracţionat pentru dextranul anionic şi nivelul ridicat de penetranţă membranară a catalazei electronegative (Venkatachalam şi colab., 1970 ; Olson şi colab., 1981). Acelaşi

efect de facilitare a traficului particulelor electronegative (feritină) prin membrana glomerulară s-a obţinut şi prin inactivarea grupărilor anionice heparansulfat din MBG cu heparinază.

Experimentele conduc la concluzia că, de fapt, membrana glomerulară este un filtru electrostatic şi că reducerea potenţialului electronega-

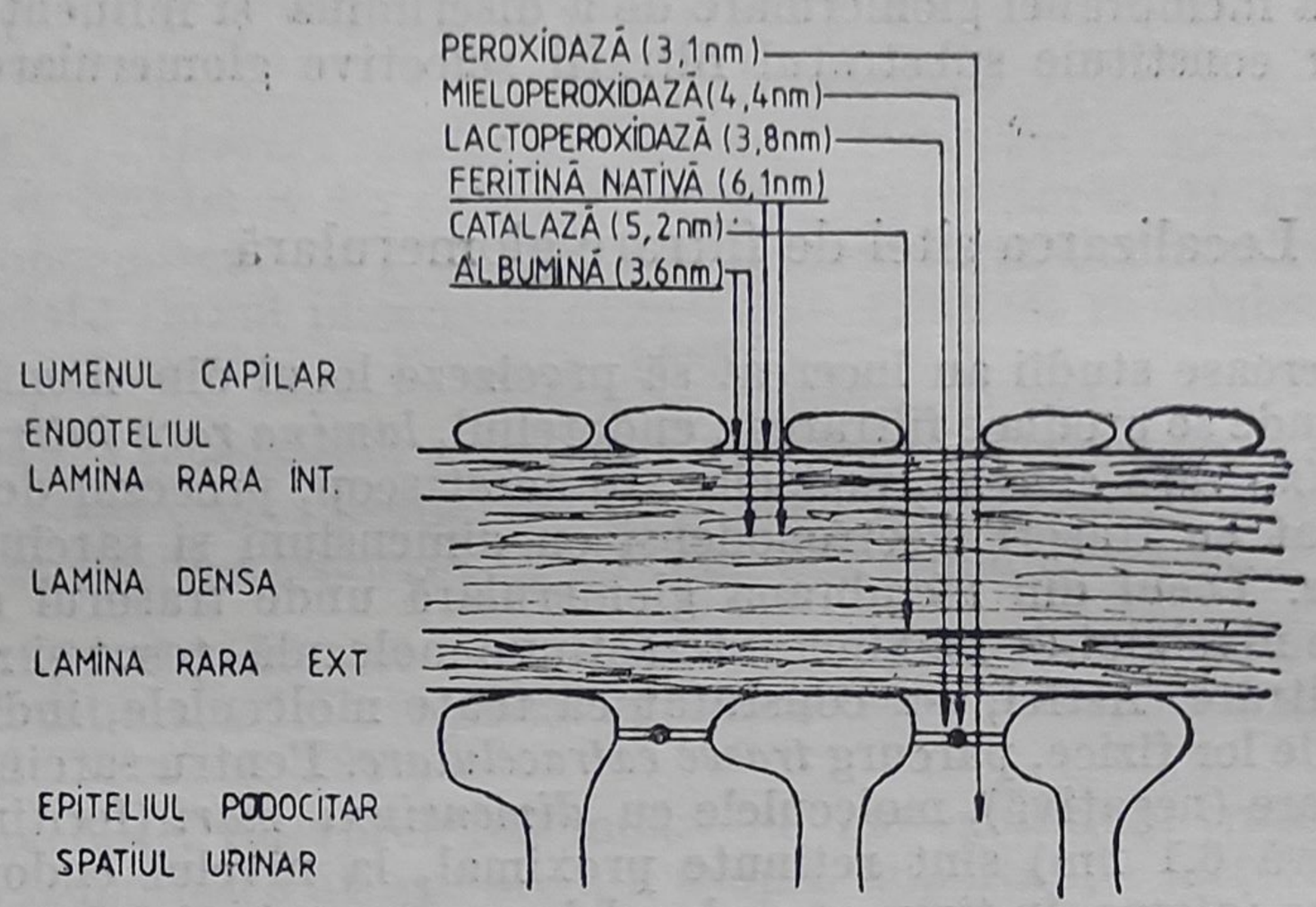


Fig. 7.4. — Nivelul la care sînt reţinuţi diverşi trasori în membrana de filtrare.

tiv în oricare dintre componentele ei se însoţeşte de proteinurie. În acest sens, nefropatia indusă de puromicină şi nefrita nefrotoxică a şobolanului sînt glomerulopatii în care proteinuria este determinată de alterarea barierei electrostatice glomerulare. Experimental s-a constatat că proteinuria se asociază cu creşterea traficului trasorilor electronegativi şi a clearence-ului fracţionat pentru dextranul anionic, în timp ce clearence-ul fracţionat pentru dextranul neutru cu raza efectivă sub 3,8 nm scade. Este ca şi cum membrana glomerulară pierde capacitatea de a mai reţine particulele electronegative, inclusiv albumina, înăsprind însă condiţiile de filtrare pentru moleculele neutre cu raza efectivă sub 3,8 nm. Studiile ultrastructurale au relevat ca permeabilitatea glomerulară pentru trasorii electronegativi este maximă acolo unde, ca şi în sindromul nefrotic uman cu leziuni minime, picioruşele podocitelor se subţiază şi se răresc, iar stratul podocitar se detaşează de MBG (Kanwar şi Rosenzweig, 1982). Observaţii asemănătoare s-au efectuat şi după tratarea rinichiului *in vitro* cu neuraminidază.

Creşterea valorilor clearence-ului fracţionat pentru dextranul neutru cu raza efectivă peste 3,8 nm, concomitent cu scăderea valorilor pentru dextranul neutru cu raza efectivă sub 3,8 nm atrage atenţia că în aceste glomerulopatii experimentale membrana glomerulară conţine teoretic două populaţii de pori — mici şi mari — şi că, pe lîngă modificările barierei electrostatice glomerulare, coexistă şi alterarea structurilor care asigură discriminarea moleculelor după dimensiunea lor (Olsen şi colab., 1981). Ulterior, şi alte studii au confirmat posibilitatea apariţiei la nivelul

membranei glomerulare a unei a doua populații de pori, cu dimensiuni mari, prin care se pierd proteinele cu raza efectivă de peste 5 nm (Deen și colab., 1982 ; Myers, 1985). Porțiunile în care epiteliul podocitar este desprins de MBG ar putea constitui zonele prin care scapă proteinele voluminoase. Probabil că în anumite regiuni, o dată cu reducerea electronegativității, se produc și modificări structurale. Încărcarea electronegativă a membranei glomerulare asigură integritatea structurală și funcțională a straturilor care o compun. Neutralizarea grupărilor sialil din învelișul endoteliului și epiteliului podocitar cu perfuzii policationice sau distrugerea lor *in vitro* cu neuraminidază provoacă alterarea și desprinderea podocitelor de pe MBG (Seiler și colab., 1977). De asemenea s-a demonstrat că scăderea electronegativității membranei glomerulare facilitează depunerea glomerulară a unor materiale imune și neimune, dintre care unele potențial periculoase datorită formării locale de complexe imune Couser și Salant, 1982).

În nefropatia șobolanului produsă de adriamicină, proteinuria recunoaște un alt mecanism patogenic. În acest caz, deși studiile ultrastructurale efectuate cu fier coloidal sugerează o reducere a sialoproteinelor din glicocalix, măsurătorile de clearence fracționat constată creșterea valorilor exclusiv pentru dextranul neutru cu raza efectivă mai mare de 5 nm și absența oricărei modificări a clearence-ului pentru moleculele mici sau încărcate electric pozitiv sau negativ (Skorecky și colab., 1986). Se admite că adriamicina modifică în principal structurile glomerulare care filtrează moleculele după dimensiune și că proteinuria este rezultatul apariției unor pori cu dimensiuni mari.

Reducerea masei renale prin ablație a creat un model experimental de proteinurie la șobolan cu modificările histologice glomerulare apropiate acelora din nefropatiile umane : discontinuități ale endoteliului și podocitelor, hiperplazie mezangială, scleroză glomerulară (Olson și colab., 1982). Totodată sînt create condiții hemodinamice glomerulare de hiperperfuzie-hiperfiltrare și modificări mezangiale neîntîlnite în celelalte modele experimentale, dar caracteristice glomerulopatiilor umane. Studiile de clearence fracționat cu dextran și peroxidază anionică au arătat alterarea capacității de discriminare electrostatică și după dimensiuni. În mezangiumul hipertrofiat se acumulează compuși electronegativi (feritină nativă). Ameliorarea condițiilor hemodinamice glomerulare prin dietă hipoproteică a reușit să prevină proteinuria la animalele de experiență (Acciardo și colab., 1986). Aceasta demonstrează că factorul hemodinamic glomerular joacă un rol important pentru nefronii restanți în patogeneza proteinuriei (Brenner și colab., 1982 ; Skorecki și colab., 1986).

7.1.4. Mecanismul proteinuriei în glomerulopatiile umane

Prezența concomitentă în urină de proteine cu rază diferită a permis analiza selectivității filtrării glomerulare în condiții normale și în diverse nefropatii. Astfel, raportul coeficienților de filtrare (θ) dintre o moleculă *test* cu raza efectivă mare și o moleculă de *referință*, cu raza efectivă mică (albumină, transferină), apreciază gradul de selectivitate a filtrării prin membrana glomerulară (Joachim și colab., 1964). Cu cît

raportul este mai mic, cu atît se pierd proporţional mai puţine proteine cu dimensiuni ridicate şi selectivitatea membranei glomerulare este mai bună. Creşterea raportului indică o pierdere proporţional mai mare de proteine voluminoase şi reducerea selectivităţii membranei glomerulare. Măsurîndu-se coeficientul de filtrare pentru molecule test cu raze diferite, s-a constatat că între *raza* moleculei test şi *raportul* coeficienţilor de filtrare a moleculei test şi de referinţă există o relaţie de inversă proporţionalitate : cu cît raza moleculei test creşte, cu atît raportul coeficienţilor de filtrare scade. Legătura dintre raza moleculei test şi raportul coeficienţilor de filtrare a celor două molecule ne arată că glomerulii bolnavi mai pot discrimina moleculele după dimensiune cu o forţă exprimată de panta curbei. În ultimă instanţă, panta curbei este determinată de numărul porilor mari din membrana glomerulară prin care se pierd proteinele voluminoase. În practică, pentru trasarea curbei se determină coeficientul de filtrare pentru albumină (raza efectivă 3,55 nm) şi IgG (raza efectivă 5,53 nm).

În raport cu panta curbei, proteinuriile sînt de două tipuri : a) *selective*, cu panta curbei abruptă datorită reducerii drastice a coeficientului de filtrare peste o anumită valoare a razei moleculelor test, şi b) *neselective*, în care panta curbei se atenuează şi linia devine curbă în porţiunea terminală, corespunzătoare moleculelor test cu rază mare. Experimental s-a stabilit că raportul dintre coeficienţii de filtrare al IgG şi albuminei, denumit şi *indice de selectivitate* ne oferă aceleaşi informaţii. Valori ale raportului mai mici de 0,2 exprimă o bună capacitate de discriminare după dimensiuni şi caracterizează proteinuriile selective, formate preponderent din albumină, în timp ce valori de peste 0,2 sugerează o proastă capacitate discriminativă şi definesc proteinuriile neselective cu un conţinut ridicat de IgG (Cameron şi Blandford, 1966). Deci, cu cît numărul porilor mari creşte, cu atît capacitatea membranei glomerulare de discriminare după dimensiuni scade, iar cantitatea de IgG pierdută urinar în raport cu albumina şi indicele de selectivitate creşte.

Determinarea coeficientului de filtrare pentru proteine este grevată de cel puţin doi factori de eroare. Astfel, întrucît membrana glomerulară este polarizată, coeficientul de filtrare glomerulară este influenţat de felul şi mărimea sarcinilor electrice ale proteinelor (tabelul nr. 1). Totodată, proteinele sînt reabsorbite tubular, astfel încît rezultatele clearence-ului fracţionat şi ale coeficientului de filtrare sînt viciate (Myers, 1985). Deşi în cazul proteinuriilor masive capacitatea de reabsorbţie tubulară a proteinelor este saturată, totuşi se impun rezerve în interpretarea rezultatelor.

Un progres însemnat în studiul selectivităţii filtrării membranei glomerulare l-au reprezentat lucrările lui Myers (1982). Autorul a exclus neajunsurile provocate de proteine folosind molecule de dextran cu raze cuprinse între 2 şi 6 nm, neutre electric şi cu reabsorbţie tubulară neglijabilă. În aceste condiţii, valoarea clearence-ului fracţionat aproximează mărimea coeficientului de filtrare şi permite determinarea razei din membrana glomerulară (pag. 109).

Pe baza acestor relaţii s-a calculat că, în condiţii normale, raza porilor este de 5—5,5 nm (Deen şi Myers, 1982). Extinderea cercetărilor la diverse glomerulopatii a urmărit stabilirea unor legături între modifi-

cările anatomice şi funcţionale glomerulare, gradul selectivităţii proteinuriei şi valorile coeficientului de filtrare pentru molecule de dextran neutru cu raze diferite.

În glomerulopatia cu *leziuni minime* s-a constatat că, faţă de lotul martor, valorile coeficientului de filtrare pentru dextranul neutru sînt scăzute pentru toate valorile razei cuprinse între 2 şi 4,4 nm (fig. 7.5)

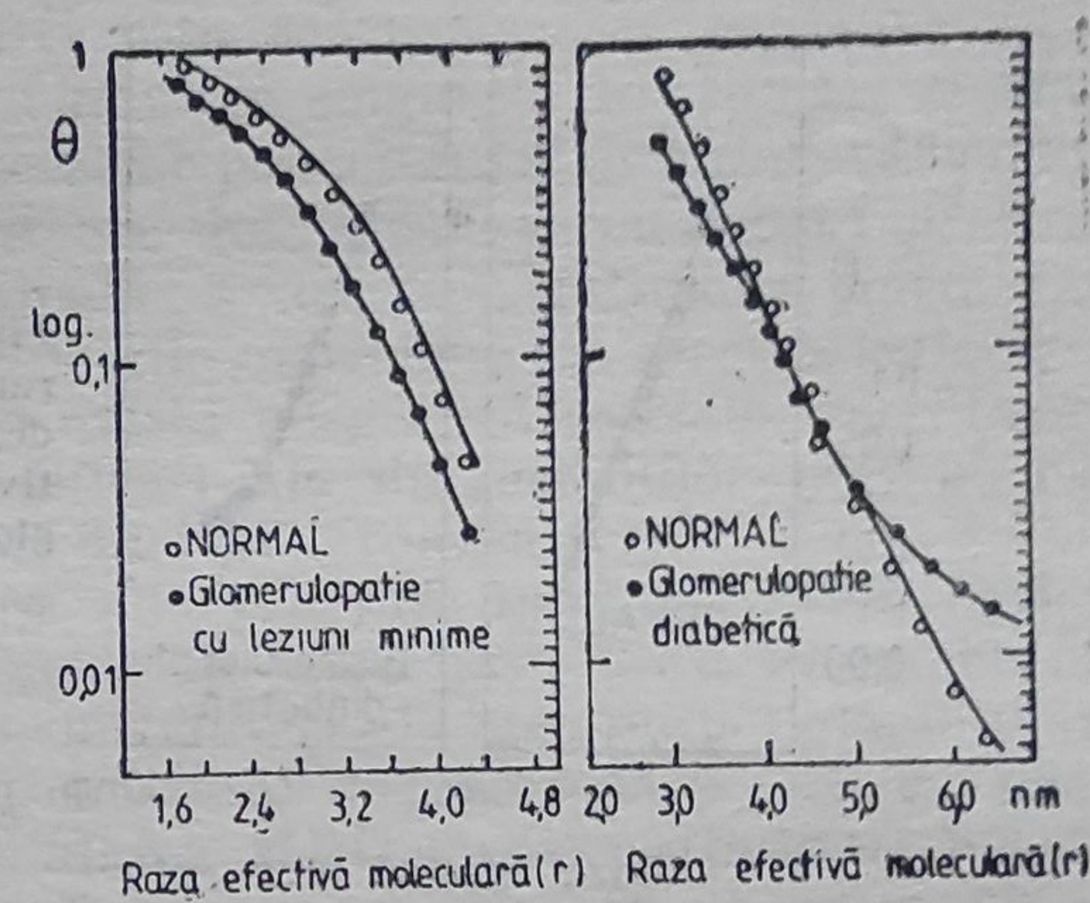


Fig. 7.5. — Aspectul curbei clearance-ului mediu fracţionat al dextranului neutru în glomerulopatia cu leziuni minime *(stînga)* şi diabetică *(dreapta)* faţă de normal *(cerculeţe deschise)* (Deen şi colab., 1982).

(Myers, 1985). Aceleaşi rezultate le-a obţinut şi Robson cu polivinilpirolidonă la copii (Deen, 1982). în conformitate cu teoria filtrării prin membrane izoporotice, scăderea coeficientului de filtrare în raport cu raza moleculelor implică o reducere a dimensiunilor şi/sau densităţii porilor. Această presupunere, coroborată cu caracterul masiv şi selectiv al proteinuriei din glomerulopatia cu leziuni minime, sugerează că pierderea urinară de albumină este determinată de alterarea barierei electrostatice glomerulare (Myers, 1985). Cercetări efectuate pentru a stabili gradul de polarizare a membranei glomerulare au confirmat scăderea electronegativităţii acesteia. (Bridges şi colab., 1982 ; Deen şi Myers, 1982). Calcule teoretice propun o reducere cu 0,4 nm a razei porilor glomerulari, astfel încît pasajul moleculelor mici electronegative de albumină devine posibil exclusiv prin reducerea electronegativităţii membranei glomerulare. În acord cu această afirmaţie stă creşterea de 600 de ori a coeficientului de filtrare pentru albumină faţă de martor, în timp ce pentru IgG creşterea este de numai 50 de ori.Valoarea indicelui de selectivitate este de 0,05, caracteristică proteinuriilor selective.

În glomerulopatia *diabetică*, Myers (1982) constată că valorile coeficientului de filtrare pentru dextranul cu raza sub 4,6 nm sînt mai mici faţă de martor şi depăşesc valorile martorului pentru dextranul cu raza de peste 4,6 nm (fig. 7.6). La debite asemănătoare ale proteinuriei se observă că nivelul coeficienţilor de filtrare a moleculelor cu raza sub 4,6 nm scade similar în glomerulopatia diabetică şi cea cu leziuni minime şi creşte pentru moleculele cu raza de peste 4,6 nm numai în glomerulopatia diabetică (fig. 7.5.). Aceste observaţii au fost confirmate de măsurătorile coeficienţilor de filtrare pentru proteine. Astfel, coeficientul de filtrare al moleculelor mici (albumină) creşte în aceeaşi măsură faţă de martor în ambele glomerulopatii datorită pierderii sarcinilor electronegative, în timp ce

în cazul moleculelor mari (IgG), creşterea este de 10 ori mai mare în glomerulopatia diabetică faţă de glomerulopatia cu leziuni minime, întrucît numai în glomerulopatia diabetică apar pori mari. Ca urmare a unei pierderi proporţional mai mari de IgG, valorile indicelui de selectivitate creşte în glomerulopatia diabetică de 80 de ori faţă de glomerulopatia cu leziuni minime (0,41 faţă de 0,05) (Deen şi Myers, 1982).

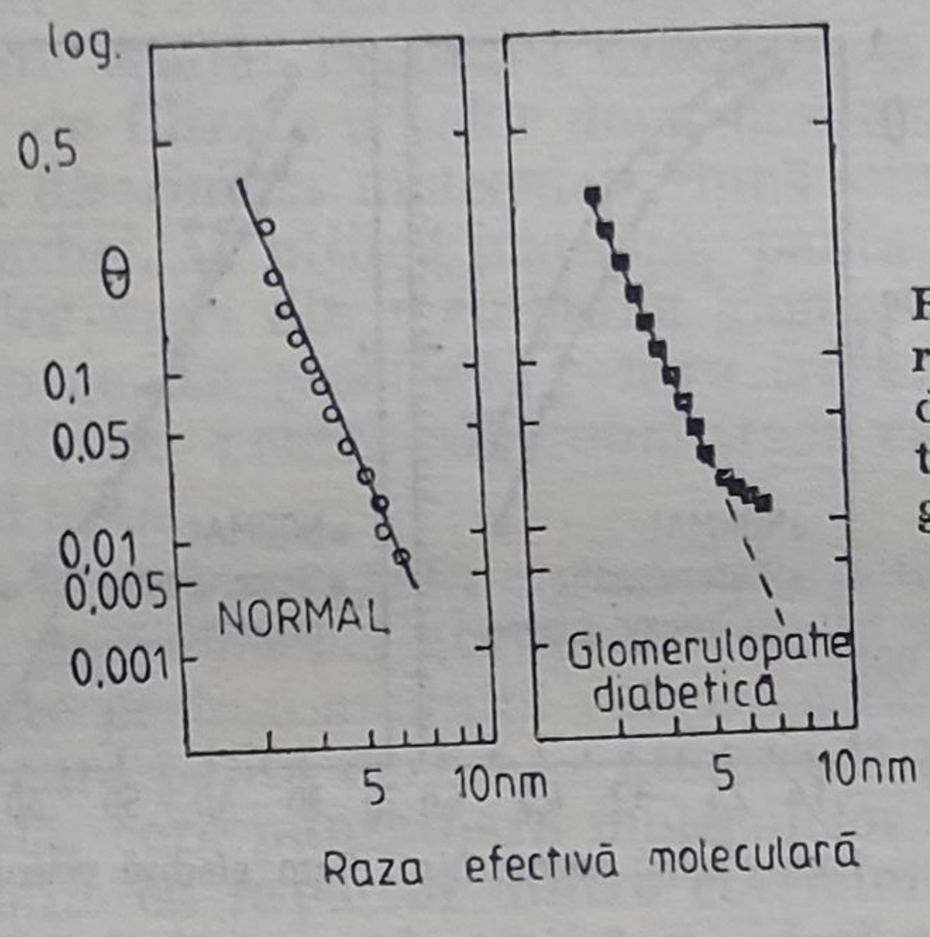


Fig. 7.6. — Aspectul curbei clearance-ului fracţionat mediu al dextranului în raport cu raza efectivă a moleculei la normal şi în glomerulopatia diabetică (Deen şi colab., 1982).

Pentru a explica creşterea fluxului moleculelor mari prin membrana glomerulară concomitent cu scăderea acestuia pentru moleculele mici şi neutre, Myers (1982) a postulat existenţa a două populaţii distincte de pori : *una* numeroasă, formată din pori cu dimensiuni reduse, structural asemănători acelora din membrana glomerulară normală şi responsabili pentru menţinerea moleculelor cu raza mică şi o a doua, redusă numeric, reprezentînd 6% din suprafaţa totală a porilor, formată din pori mari, prin care se pierd, alături de albumină, molecule voluminoase de IgG (Deen şi Myers, 1985). Întrucît numărul şi diametrul porilor mici scade, se presupune că pierderea de IgG şi a unei părţi a albuminelor se realizează prin porii mari, care pot fi simple defecte sau discontinuităţi ale membranei glomerulare. Cu cît cantitatea de proteine mari pierdută prin defectele membranei glomerulare este mai ridicată, cu atît proteinuria devine mai neselectivă.

Apreciind că de fapt coeficientul de filtrare al IgG reflectă indirect gradul de integritate al membranei glomerulare, Myers (1985) grupează bolnavii cu sindrom nefrotic după mărimea coeficientului de filtrare în trei stadii arbitrare şi observă că, în stadiul 1 (coeficient sub 0,001), îndepărtarea de liniaritate a curbei care exprimă legătura dintre raza porilor şi coeficientul de filtrare a IgG este mică, crescînd evident în stadiul 3 (coeficient peste 0,01). Aceasta ne arată că, paralel cu augmentarea coeficientului de filtrare a IgG creşte şi numărul porilor mari, de fapt simple discontinuităţi ale membranei glomerulare. Totodată s-a constatat că în nefropatia diabetică există o relaţie de inversă proporţionalitate între rata filtrării glomerulare şi coeficientul de filtrare a IgG : cu cît rata filtrării glomerulare scade, cu atît coeficientul de filtrare a IgG creşte. De altfel, permeabilitatea pentru IgG creşte (coeficient peste 0,001) numai dacă

rata filtrării glomerulare scade sub valorile normale (Myers și colab., 1982).

În glomerulopatia diabetică, pe lîngă apariția unor pori cu dimensiuni mari, se modifică concomitent și structura barierei electrostatice glomerulare. Astfel, cantitatea de albumină pierdută urinar depășește valoarea care, teoretic, s-ar putea elimina numai prin porii cu dimensiuni mari. De fapt, toate straturile MBG sînt polarizate electric și, în toate glomerulopatiile, electronegativitatea MBG este scăzută.

În glomerulopatia cu leziuni minime singurele modificări morfologice detectabile sînt dispariția proceselor podocitare și desprinderea podocitelor de pe MBG. Studiile de clearence fracționat și cu trasori electronodenși au demonstrat scăderea marcată a electronegativității membranei glomerulare. Nu se știe dacă modificările morfologice și electrostatice au o cauză comună sau dacă între ele există o legătură cauzală. Modificările electrostatice se însoțesc de modificări ale dimensiunilor porilor, care provoacă pierderi ale moleculelor mici electronegative.

În nefropatia diabetică, deși sînt prezente modificări ale barierei electrostatice, majoritatea proteinelor se pierd prin porii cu dimensiuni mari, de fapt simple defecte și discontinuități ale membranei glomerulare. Și în alte sindroame nefrotice s-a constatat degenerarea proceselor podocitare, detașarea podocizelor, denudarea MBG și discontinuități nete în MBG prin care, alături de albumină, trec și proteine cu dimensiuni mari (Deen și Myers, 1982).

Datele clinice și experimentale privind filtrarea moleculelor prin membrana glomerulară permit formularea următoarelor concluzii:

— membrana glomerulară este structural și funcțional compusă din mai multe straturi dispuse succesiv, în planuri paralele și perpendiculare pe direcția fluxului, fiecare cu rol bine stabilit în procesul de filtrare: endoteliul, *lamina rara interna*, *lamina densa*, *lamina rara externa*, diafragmul fantei de filtrare podocitare;

— moleculele sînt reținute secvențial, la nivelele diferite, acolo unde interacțiunea moleculă-strat este maximă; fiecare strat al membranei glomerulare este specializat pentru oprirea unei categorii anume de molecule (fig. 4);

— procesul de filtrare este pasiv, guvernat de legi fizice;

— moleculele parcurg trasee extracelulare;

— discriminarea între molecule se face pe baza caracteristicilor fizice ale acestora: dimensiuni, formă, sarcină electrică;

— orificiul diafragmului fantei de filtrare podocitare este singurul por vizualizat; pentru celelalte straturi, noțiunea de por rămîne un concept operațional fictiv, preluat din modelul teoretic al filtrării moleculelor prin membrane, care satisface observațiile experimentale privind ultrafiltrarea glomerulară;

— moleculele de dimensiuni *mari* (raza efectivă hidrodinamică peste 5—10 nm), indiferent de sarcina lor electrică, sînt reținute la interfața endoteliul-plasmă; în acest mod se previne colmatarea întregului filtru glomerular (tabelul nr. 7.2).

— moleculele de dimensiuni *mici* (rază efectivă hidrodinamică sub 5 nm) sînt reținute diferențiat, în raport cu sarcina lor electrică: particulele *anionice* se opresc la nivelul endoteliului și al *laminei rara interna*

și *externa*, cele *cationice* la nivelul diafragmului fantei de filtrare podocitare, iar cele *neutre* la nivelul *laminei densa* și *rara interna* a MBG;

— întreaga membrană glomerulară este electronegativă; grupările heparansulfat din *lamina rara interna* și *externa* reprezintă principala componentă electronegativă și principalul obstacol pentru particulele anionice;

— factorii hemodinamici glomerulari modulează fluxul moleculelor prin membrana glomerulară.

7.2. *Evaluarea cantitativă și calitativă a proteinelor urinare*

În mod normal, în urină se găsesc 80 ± 24 mg proteine/zi sau 5—15 μg /min (Robinson, 1983). La copii, limita superioară a normalului este de 140 mg/m²/zi, iar la adolescenți de 300 mg/zi (Forland, 1980; Dennis și Robinson, 1983). Dispersia valorilor este mare (tabelul nr. 7.4) și, de aceea, normalul nu poate fi separat, printr-o linie, de patologic. Diverse constante fiziologice (grad de hidratare, nivelul catecolaminelor etc.) influențează hemodinamica renală și, totodată, coeficientul de ultrafiltrare glomerulară pentru proteine, astfel încît valorile proteinuriei normate variază larg în jurul mediei (tab. 7.4). Cu toate acestea, se admite că 150 mg/zi sau 15 μg/min este limita superioară a normalului (Widmann, 1973; Bradley, 1979; Abuelo, 1983; Robinson, 1983; Dennis, 1985; Hricick și Smith, 1986).

Tabelul nr. 7.4

Valorile proteinuriei la subiecții normali. Media și intervalul pentru 95% probabilitate din cazuri ($IC_{95\%}$) (după *Geigy Scientific Tables*, 1981, pag. 79, adaptat)

Autorul	Metoda	Valoarea
Hemmingsen (1969)	Kjeldahl	96 mg% ($IC_{95\%}$: 2—190 mg%)
Grässlin (1970)	Kjeldahl	66 mg% ($IC_{95\%}$: 59—121 mg%)
Pruzanski (1970)	Imunologică	103 mg% (50—187 mg%)
Anh Cao (1975)	R. biuretului	50,9 mg% (8—133 mg%)

Separarea proteinelor urinare prin ultrafiltrare pe gel a permis identificarea imunochimică a peste 40 de compuși proteici normali. Din întreaga cantitate de proteine urinare, 60% au origine plasmatică, iar 40% provin din rinichi și căile urinare. După structura chimică, *albuminele* reprezintă 40%, *proteinele și glicoproteinele tubulare* și din *căile urinare* 40%, *imunoglobulinele serice* 15% și diverse *proteine plasmatice* 5% (Dennis, 1985). Dintre imunoglobuline, 3% sînt IgA, 5—10% IgM și 5% lanțuri ușoare. Principalul component proteic secretat de tubi este *glicoproteina Tamm-Horsfall*. Analiza secvenței de aminoacizi a arătat că porțiunea proteică este identică cu uromodulina, o citochină care se fixează

și inactivează specific interleuchina-1-alpha și 1-beta și factorul de necroză tumorală (TNF). Cu ajutorul unor seruri specifice marcate cu fluoresceină s-a constatat că glicoproteina Tamm-Horsfall este sintetizată de porțiunea ascendentă, groasă a ansei lui Henle și de tubul contort distal. Glicoproteina Tamm-Horsfall participă la formarea cilindrilor urinari și este implicată în controlul citochinelor circulante, acționînd ca un ligand specific urinar. Debitul urinar zilnic al acesteia este de 30—60 mg (Lynn, 1984; Hession și colab., 1987).

Beta-2-microglobulina are origine plasmatică și reprezintă lanțul ușor al receptorului idiotipic membranar din clasa I a antigenelor HLA de histocompatibilitate. Debitul urinar zilnic este de 0,3 mg (Franklin 1975). Cantitatea eliminată urinar crește în proliferările celulare (infecții, boli autoimune, cancere, SIDA etc.) sau în defectele tubulare funcționale sau organice de reabsorbție.

Întrucît beta-2-microglobulina este nespecifică tubular și rapid degradată urinar (două ore), se consideră că lizozimuria reflectă mai fidel starea tubilor și diferențiază mai bine bolile tubulointerstițiale de glomerulopatii (Revillard și colab., 1979; Maher, 1985). *Lizozimul* este produs de monocite, filtrat glomerular și reabsorbit parțial tubular. Eliminarea lui crește în infecții, în leucemiile cu monocite și în diverse tubulopatii funcționale sau organice. Creșterea lizozimului are semnificație de afectare tubulară numai dacă pe lîngă lizozimurie crește și alanin-aminopeptidazuria, ca semn de lezare a marginii în perie a celulelor tubulare, sau N-acetil-glucozaminidazuria, secundar modificărilor lizozomale din celulele tubulare (Lagrue și colab., 1988).

7.2.1. Metode de depistare și evaluare cantitativă a proteinelor urinare

Proteinele urinare sînt depistate prin metode calitative și cuantificate prin metode semicantitative și cantitative. Compoziția proteinuriei se stabilește electro- și imunelectroforetic sau cu anticorpi monoclonali. Proteinele în concentrație redusă sînt depistate și cuantificate radioimunologic (Miles și colab., 1970).

7.2.1.1. *Metodele calitative și semicantitative* folosesc reacții colorimetrice sau turbidimetrice, simple, rapide și ieftine. Sînt utilizate ca test de triaj (*screening*).

7.2.1.1.1. *Testul colorimetric* se practică cu mici baghete impregnate cu sare tampon de citrat, care menține pH-ul la 3 și un indicator cromatic (tetrabromfenol) a cărui culoare virează de la galben la albastru proporțional cu concentrația proteinelor urinare (Sweeney și Forland, 1981). Sensibilitatea testului asigură depistarea proteinelor în concentrație de minimum 20—30 mg%. Indicatorul este sensibil la albumină și nu reacționează cu imunoglobulinele, lanțurile ușoare, glicoproteina Tamm-Horsfall și alte proteine tubulare. Urinile diluate (densitate sub 1005), proteina Bence-Jones și globulinele de origine tubulară dau reacții fals negative și reduc sensibilitatea testului (tabelul nr. 7.1) (Bradley și colab., 1979). Specificitatea testului este diminuată de reacțiile fals pozi-

tive provocate de urinile concentrate (densitate peste 1025) sau alcaline, de leucociturie, de hematurie și de prezența în urină a unor antiseptice (tabelul nr. 7.6) (Hricick și Smith, 1986). Principalul avantaj al testului constă în faptul că indicatorul nu reacționează cu agenții iodați utilizați în radiologie și nici cu metaboliții urinari ai tolbutamidei.

7.2.1.1.2. *Testele turbidimetrice* se bazează pe precipitarea proteinelor de către căldură și acid acetic, acid nitric, acid sulfosalicilic sau tricloracetic. Turbiditatea este proporțională cu concentrația proteinelor și rezultatele se exprimă de la 0 (fără turbiditate), pînă la +4 (floculare intensă) prin comparare cu o scară etalon (Widmann, 1973). Testele turbidimetrice au o sensibilitate superioară acelora colorimetrice și detectează inclusiv imunoglobulinele, lanțurile ușoare și glicoproteina Tamm-Horsfall. Reacția cu acid acetic și căldură depistează proteine în concentrație minimă de 5—10 mg%, iar aceea cu acid sulfosalicilic sau tricloracetic concentrație de 0,25 mg% (Bradley și colab., 1979). Rezultatele fals negative sînt rare și, în general, provocate de urinile diluate. Specificitatea testului suferă de numărul mare de reacții fals pozitive provocate de urinile concentrate, de piurii, de hematurii, de agenții radiologici iodați și de diverse medicamente prezente în urină (tabelulele nr. 7.5 și 7.6).

Tabelul nr. 7.5

Cauzele reacțiilor calitative și semicantitative fals negative în depistarea proteinuriilor

Cauze	Test colorimetric	Test turbidimetric
Urină diluată (densitate sub 1005)	+	+
Urină alcalină	−	+
Proteinurie Bence-Jones	+	−

Tabelul nr. 7.6

Cauzele reacțiilor calitative și semicantitative fals pozitive în depistarea proteinuriilor

Cauze	Test colorimetric	Test turbidimetric
Urini concentrate (densitate peste 1025)	+	+
Urini alcaline	+	−
Hematurie	+	+
Leucociturie	+	+
Antiseptice (Clorhexidină, Benzalconium etc.)	+	−
Agenți radiologici iodați	−	+
Medicamente		
• antibiotice (peniciline cefalosporine)	−	+
• Tolbutamid	−	+
• sulfonamide	−	+

7.2.1.2. *Metodele cantitative* se bazează pe precipitarea proteinelor de către un acid (picric, tricloracetic, sulfosalicilic etc.). Gradul de turbiditate este proporțional cu concentrația proteinelor și se măsoară cu fotometrul sau nefelometrul etalonat cu soluții standard a căror concentrație în proteine este cunoscută. În mod curent se folosește acid sulfosalicilic 3%. Metoda este grevată de aceiași factori de eroare analitică discutați în cadrul testelor semicantitative turbidimetrice, la care se adaugă aceia proprii citirii fotometrice. Coeficientul de variație al valorilor este de 20% față de numai 2% în cazul metodei Kjeldahl de măsurare a azotului proteic sau a reacției biuretului descrisă de Kibrick (Hricick și Smith, 1986).

Greșelile de recoltare a urinii reprezintă un factor important și frecvent de eroare al determinărilor cantitative. Pentru a verifica acuratețea recoltării probelor urinare s-a propus măsurarea creatininei urinare, pornindu-se de la constatarea că eliminarea creatininei este constantă și proporțională cu masa musculară a subiectului(Abuelo, 1983). Cantitatea de creatinină eliminată zilnic este de 16—26 mg/kg la adolescenți și 12—24 mg/kg la fete, cu un coeficient normal de variație de la o zi la alta sub 15%, și inferior coeficientului normal de variație a valorilor proteinuriilor (Kampmann și colab., 1974). Valorile creatininuriei scad progresiv cu vîrsta, astfel încît persoanele peste 70 de ani elimină 8—15 mg/kg/zi. Pornind de la această observație, Ginsberg și colab. (1983) au propus înlocuirea determinării concentrației proteinelor în urina colectată timp de 24 de ore cu măsurarea raportului dintre proteine și creatinină într-un singur eșantion de urină. Acest raport se corelează strîns cu cantitatea proteinelor eliminate urinar în 24 ore. Astfel, un raport de 0,2 corespunde unei eliminări normale de proteine, în timp ce valori de peste 3,5 se întîlnesc în sindromul nefrotic (Ginsberg și colab., 1983). Metoda presupune incorect că funcția renală rămîne stabilită, astfel încît metoda nu este adecvată pentru urmărirea bolnavilor sau pentru bilanțuri terapeutice.

7.3. *Metodologia de diagnostic și urmărire a proteinuriilor*

Proteinuria este cel mai frecvent și precoce semn de afectare renală (Heinemann și colab., 1974; Abuelo, 1983; Robinson, 1983; Dennis, 1985). Uneori, proteinuria precede cu luni sau ani celelalte semne renale de boală. Nu întotdeauna însă proteinuria echivalează cu prezența unei boli renale. Astfel, prevalența proteinuriei într-o populație aparent sănătoasă, evaluată prin metode calitative de screening, variază între 1—26% (Kannel și colab., 1984; Hricick și Smith, 1986). După supravegheri îndelungate și verificări cu metode cantitative înalt specifice, o parte dintre proteinuriile depistate cu ajutorul testelor semicantitative se dovedesc fals pozitive, iar restul, deși adevărate, au caracter intermitent sau persistent și nepatologic (tabelul nr. 7.7).

7.3.1.1. *Proteinuria benignă tranzitorie* se caracterizează prin apariția trecătoare a proteinelor în urină, în absența oricăror modificări clinice, funcționale, ale sedimentului urinar sau imagistice renale. De obicei este vorba despre tineri aparent sănătoși, fără antecedente renale sau uro-

Tabelul nr. 7.7

Clasificarea proteinuriilor după persistență și cauze

1. *Intermitente*

   1.1. Proteinurie benignă tranzitorie
   1.2. Proteinurii funcționale
      1.2.1. Hiperlordoză
      1.2.2. Efort fizic
      1.2.3. Febră
      1.2.4. Expunere la frig
      1.2.5. Perfuzii cu albumină sau derivați proteici
      1.2.6. Noradrenalină
      1.2.7. Insuficiență cardiacă congestivă
      1.2.8. Idiopatică
   1.3. Proteinurie ortostatică

2. *Persistente*

   2.1. Proteinurie asimptomatică
   2.2. Proteinurie severă cu manifestări clinice
      2.2.1. Proteinurie severă fără sindrom nefrotic
      2.2.2. Proteinurie severă cu sindrom nefrotic

logice la care, cu ocazia unui examen medical întîmplător sau necesar îndeplinirii unor formalități de angajare, încorporare etc., se descoperă proteine în urină. Proteinuria benignă tranzitorie face parte împreună cu proteinuriile funcționale și posturale din categoria mai mare a proteinuriilor izolate (Robinson, 1985). Proteinuria este formată preponderent din albumine și, de regulă, debitul ei nu depășește 1 g/zi (Abuelo, 1983; Hricick și Smith, 1986). Prin definiție, prognosticul este bun.

7.3.1.2. *Proteinuriile funcționale* sînt caracterizate de creșterea eliminării urinare a proteinelor în circumstanțe fiziologice sau patologice extrarenale și la care explorările clinice și de laborator, inclusiv biopsia, nu evidențiază modificări renale.

Pentru diagnostic este esențială depistarea stării funcționale sau morbide extrarenale favorizante și excluderea oricărei boli renale. În mod caracteristic, proteinuria nu depășește 2 g/zi și este reproductibilă: dispare și reapare o dată cu factorul favorizant. Persistența proteinuriei și creșterea debitului peste 2 g/zi sugerează coexistența unei boli renale (Hricick și Smith, 1986). În majoritatea cazurilor, proteinuriile funcționale sînt consecința unor modificări hemodinamice renale care cresc difuziunea proteinelor prin porii membranei glomerulare (pag. 113).

7.3.1.2.1. *Hiperlordoza* provoacă pensarea venei cave inferioare pe fața anterioară a promontoriului sacrat. Secundar se produce stază în venele renale. Ca urmare, crește presiunea efectivă de filtrare glomerulară și difuziunea proteinelor prin porii membranei glomerulare conform teoriei ultrafiltrării prin membrane izoporotice (Deen, 1982).

7.3.1.2.2. *Efortul fizic* crește tonusul nervos simpatic și acesta, la rîndul lui, reduce prin vasoconstricție fluxul plasmatic glomerular (Q_g). Transportul moleculelor prin porii membranei glomerulare variază invers proporțional cu Q_g, astfel încît reducerea Q_g mărește difuziunea protei-

nelor plasmatice cu raza efectivă hidrodinamică sub 5 nm (Brenner și colab., 1986). Totodată, la aceasta se adaugă și scăderea reabsorbției tubulare de proteine (Robinson, 1985).

7.3.1.2.3. *Febra* modifică hemodinamica renală prin creșterea tonusului nervos simpatic și deshidratare. Secundar, scade rata de filtrare glomerulară, care, conform ecuației ultrafiltrării prin membrane izoporotice, mărește transportul moleculelor prin porii membranei glomerulare (pag. 108) (Deen, 1982).

7.3.1.2.4. *Frigul* provoacă vasoconstricție arterială și scăderea fluxului plasmatic renal prin intermediul sistemului nervos simpatic. Studii angiografice și radioizotopice cu $Xenon^{133}$, precum și măsurarea fluxului plasmatic renal cu PAH au demonstrat reducerea irigației renale după expunerea la frig (Cannon și colab., 1974). Ischemia renală crește secreția de renină și angiotensină. Angiotensina contractă celulele mezangiale, reduce fluxul glomerular (Q_g) și secundar crește difuziunea proteinelor prin porii membranei glomerulare (Ansiello și colab., 1980; Nickel și Stein, 1981).

7.3.1.2.5. *Perfuzia de albumine* și diverși derivați proteici mărește concentrația acestora în arteriola aferentă (C_m). Conform ecuațiilor transportului prin membrane izoporotice (pag. 108), creșterea concentrației de albumine mărește difuziunea lor prin porii membranei glomerulare (Deen și colab., 1982). Deoarece reabsorbția tubulară de proteine se caracterizează prin afinitate scăzută, surplusul de proteine filtrat este pierdut urinar mai înainte ca transportul tubular să fie saturat (Park și colab., 1985).

7.3.1.2.6. *Noradrenalina* scade fluxul plasmatic renal și, prin contracția celulelor mezangiale, modifică hemodinamica intrarenală. Secundar diminuă rata de filtrare glomerulară. Întrucît rata de filtrare glomerulară este în raport de inversă proporționalitate cu mărimea transportului moleculelor prin porii membranei glomerulare, rezultă că orice scădere a ratei de filtrare glomerulară crește difuziunea moleculelor transmembranar (pag. 113) (Deen și colab., 1982).

7.3.1.2.7. *Insuficiența cardiacă* congestivă provoacă profunde modificări hemodinamice renale (Voiculescu, 1986) determinate de creșterea tonusului nervos simpatic, a secreției de angiotensină, bradikinină-kalikreină, prostaglandine și stazei venoase renale (Hollenberg, 1983; Francis, 1985; Parmley, 1985). Noile condiții hemodinamice intrarenale favorizează difuziunea proteinelor prin porii membranei glomerulare și totodată diminuă reabsorbția tubulară de proteine. Cu timpul, datorită hipoxemiei, se produc modificări organice și tubulare în urma cărora proteinuria pierde caracterul exclusiv funcțional și se agravează.

7.3.1.3. *Proteinuria ortostatică* se caracterizează prin creșterea eliminării urinare de proteine exclusiv în poziție ortostatică. Aproximativ 15—20% dintre proteinuriile izolate sînt ortostatice (Abuelo, 1983). Robinson (1985) clasifică proteinurile izolate, după persistență și apariție în raport cu poziția corpului, în : 1) proteinurii intermitente și fixe și 2) ortostatice și constante (tabelul nr. 7.8).

Tabelul nr. 7.8

Caracterul proteinuriilor în raport cu persistența și poziția corpului

1. După determinări secvențiale, indiferent de poziția corpului :
   A. Intermitentă
   B. Fixă
2. În raport cu rezultatele unor determinări secvențiale și poziția corpului :
   A. Ortostatică
      — a) intermitentă
      — b) fixă
   B. Constantă (prezentă în orto- și clinostatism)
      — a) intermitentă
      — b) fixă

Debitul proteinuriei ortostatice nu depășește 1—2 g/zi (Glassock și colab., 1986 ; Hricick și Smith, 1986). Patogeneza este controversată. Se presupune că ortostatismul modifică hemodinamica renală, prin accentuarea lordozei lombare sau creșterea secreției de renină angiotensină. Totodată se invocă scăderea reabsorbției tubulare de proteine (Robinson, 1985). Dintre modificările hemodinamice renale, cea mai constantă este scăderea fluxului renal. Substanțele vasodilatatoare cresc fluxul plasmatic renal și reduc debitul proteinuriei ortostatice.

Proteinuria ortostatică se observă atît la subiecți aparent sănătoși cît și la debutul sau în perioada de vindecare a unor boli renale. Urmărirea unui grup de adolescenți cu proteinurie ortostatică izolată a arătat persistența proteinuriei după 5 ani la 8% din cazuri, după 10 ani la 4% din cazuri și după 20 de ani la 17% din cazuri. O parte dintre cazurile cu proteinurie prezentă după 20 de ani erau negative la controlul de la 10 ani. Nici unul dintre cazuri nu a dezvoltat insuficiență renală, iar frecvența HTA și a diabetului zaharat a fost asemănătoare cu aceea a unei populații martor. Biopsia renală a arătat în 47% din cazuri un aspect morfologic normal, în 45% din cazuri modificări discrete glomerulare, caracterizate prin îngroșarea segmentară sau difuză a peretelui capilar, fără alterarea MBG sau hipercelularitate, iar în 8% din cazuri modificări glomerulare certe și clasificabile histologic (Robinson, 1985). Subiecții cu proteinurie ortostatică *fixă* și *reproductibilă* prezintă la examenul microscopic în imunofluorescență depuneri focale de Ig și C_3, iar la examenul electronomicroscopic alterări segmentare și focale glomerulare, în timp ce aceia cu proteinurie ortostatică *intermitentă* au leziuni minore glomerulare, detectabile numai prin microscopie electronică, fără modificări la examenul în imunofluorescență. Sinniah (1977) constată că 30% dintre cazurile cu proteinurie ortostatică au modificări minore glomerulare, iar 70% discretă proliferare mezangială fără depunere de Ig sau C_3. Rezultă că modificările histologice sînt rare și minore în proteinuria ortostatică intermitentă și mai frecvente (8—10%) și decelabile prin microscopie optică în proteinuria fixă și reproductibilă. În ambele forme, prognosticul este bun și puncția renală nu este necesară decît dacă : 1) debitul proteinuriei crește ; 2) în sedimentul urinar apar hematii sau 3) funcția renală se deteriorează (Robinson, 1983). Probabil că în unele cazuri, mai ales cu proteinurie ortostatică fixă, mici leziuni glomerulare provoacă proteinurie

numai atunci cînd se adaugă și modificări hemodinamice glomerulare favorizante. În acest sens, ortostatismul poate fi considerat ca un test de provocare al proteinuriei în diverse glomerulopatii cu evoluție subclinică. Aceste cazuri nu necesită tratament și vor fi doar urmărite periodic.

Cu totul alta este atitudinea față de proteinuriile *constante*, prezente atît în orto-, cît și în clinostatism. După Robinson (1983), proteinuriile constante sînt intermitente și fixe. Forma fixă de proteinurie constantă din clasificarea lui Robinson corespunde *proteinuriei persistente* asimptomatice după Hricick și Smith (1986) și este definită ca o proteinurie prezentă la determinări repetate atît în ortostatism, cît și în clinostatism. Prevalența ei într-o populație aparent sănătoasă de tineri din Asia de sud-est este de 0,38%. În contrast cu proteinuria exclusiv ortostatică, frecvența modificărilor histologice este semnificativ mai mare. Astfel, Sinniah (1977) constată că 67% din cazuri au modificări mezangiale, iar 15% leziuni focale și difuz proliferative, dintre care la examenul microscopic în imunofluorescență 60% prezintă depuneri de C_3, 34% de IgA și 7% de IgM. De regulă, proteinuria nu depășește 3 g/zi. și lipsesc semnele clinice sau biochimice de hipoalbuminemie (Hricick și Smith, 1986). Majoritatea cazurilor au în sedimentul urinar hematii, cel puțin 50% vor face în următorii 5 ani HTA, iar aproximativ 20% vor dezvolta insuficiență renală după circa 10 ani (Abuelo, 1983).

Este clar că proteinuria constantă sau persistentă exprimă cu o mai mare probabilitate decît proteinuria ortostatică prezența glomerulopatiei. Aspectele histologice sînt variate (hiperplazie mezangială, boală Berger, glomeruloscleroză focal-segmentară, glomerulopatie membranoproliferativă, glomerulopatie membranoasă etc.) și între caracterele acestora și tipul proteinuriei nu există o corelație bine stabilită (Robinson, 1985). Puncția biopsie renală este singura care poate stabili substratul histologic al proteinuriei și poate prognostica la care dintre cazuri se va instala în viitor insuficiența renală. Cu toate acestea, biopsia renală nu trebuie practicată de rutină, mai ales că la bolnavii cu proteinurie constantă sau persistentă, informațiile histologice nu schimbă planul terapeutic (Robinson, 1985). Întrucît totuși o parte dintre aceștia dezvoltă insuficiență renală cronică se impun controale periodice și practicarea biopsiei dacă debitul proteinuriei crește sau dacă pe lîngă aceasta se adaugă și hematurie. Cercetări prospective au demonstrat că frecvența insuficienței renale cronice este mai mare la cazurile la care proteinuria, indiferent de debit, se asociază cu modificări ale sedimentului urinar.

În ultimii ani, numeroși autori au subliniat valoarea diagnostică ridicată a *microalbuminuriei* în depistarea și prognosticul glomerulopatiilor (Mogensen și colab., 1984; Krolewsky și colab., 1985; Fabresi și colab., 1982; Noth și colab., 1989). Astfel, în diabetul zaharat insulinodependent al tînărului, microalbuminuria depistează și prognozează cu multă acuratețe afectarea glomerulară înaintea oricăror alte modificări clinice sau biochimice renale (Mogensen și colab., 1984; Viberti și colab., 1982; Mathiesen și colab., 1984). Totodată, studii prospective efectuate pe populații deschise (Framingham, USA; Fredericia, Danemarca) sau categorii de bolnavi cu risc crescut de afectare glomerulară (diabet zaharat, diverse boli cardiovasculare) au arătat că microalbuminuria poate fi considerată un estimator fidel al speranței de viață (Kannel și colab.,

1984; Mogensen şi colab., 1984; Krolewsky şi colab., 1985; Damsgaard şi colab.,1990).

Prin *microalbuminurie* se înţelege prezenţa în urină a unor cantităţi reduse de albumină, variind între 0,03 şi 0,3 g‰, sau 15—100 μg/min (Abuelo, 1983; Noth şi colab., 1989). Metodele curente de depistare a albuminei în urină (verde de bromcresol) au sensibilitate redusă şi nu detectează cantităţi mai mici de 0,3 g‰ (Silver, 1986; Noth şi colab., 1989). Întrucît albumina este abundentă în ser şi are raza efectivă hidrodinamică mică (3,4 nm), modificări discrete glomerulare sînt suficiente pentru a provoca albuminurie. Metodele de detecţie imunologică au sensibilitate ridicată şi pot depista cantităţi reduse de albumină în urină, nedecelabile prin metodele curente de identificare a albuminuriei. Aceste microcantităţi de albumină din urină (microalbuminurie) exprimă precoce alterarea permeabilităţii glomerulare. În diabetul zaharat, permiselectivitatea glomerulară se modifică iniţial datorită hiperfiltrării glomerulare, fenomen caracterizat prin creşterea presiunii transglomerulare şi a ratei de filtrare glomerulare pe fiecare nefron în parte (Keane şi colab., 1989; Noth şi colab., 1989). Conform ipotezei lui Myers, în acest stadiu se pierde exclusiv albumină prin porii normali cu dimensiuni reduse (5,1—5,7 nm) datorită creşterii forţelor hemodinamice intraglomerulare de ultrafiltrare (stadiul de hipertensiune intraglomerulară). Modificările ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare sînt discrete, fără afectarea conductivităţii sau a suprafeţei MBG. Ulterior, pe măsură ce se constituie leziunile glomerulare (îngroşarea MBG, hiperplazia mezangială), apare o populaţie nouă de pori, patologică, cu dimensiuni mari, a căror pondere creşte progresiv pe măsură ce populaţia porilor normali cu dimensiuni mici descreşte datorită reducerii suprafeţei MBG. Corespunzător acestei noi etape lezionale, cantitatea de proteine din urină creşte pînă la nivele detectabile prin metodele curente de identificare a albuminuriei. Totodată ponderea albuminei în cadrul proteinuriei scade în favoarea proteinelor cu dimensiuni mari (IgG, transferină etc.), astfel încît indicele de selectivitate creşte peste 0,2. Proteinuria suferă deci modificări atît cantitative, cît şi calitative în raport cu noile modificări glomerulare. Observaţii asemănătoare s-au făcut şi în alte glomerulopatii. Astfel, în sclerodermie, Voiculescu şi Stoica (1986) evidenţiază în 3 cazuri aparent fără modificări renale microalbuminurie. În sclerodermie, ca şi în diabetul zaharat, microalbuminuria este un indicator precoce şi sigur de afectare glomerulară. Întrucît numai o parte dintre bolnavii cu diabet zaharat de tip I dezvoltă afectare renală (40—50%), depistarea acestora prin intermediul microalbuminuriei într-un stadiu cît mai precoce, cu modificări funcţionale hemodinamice intrarenale reversibile, poate preveni, prin controlul riguros al glicemiei, evoluţia spre leziuni glomerulare ireversibile (Viberti şi colab., 1979; Viberti şi colab., 1983).

Bibliografie

ABUELLO J. G., *Proteinuria : diagnostic principles and procedures*, Am. J. Int. Med., 1983, **98**, 186.

ACCHIARDO S. R., MOORE L. W., COCKRELL S., *Does low protein diet halt the progression of renal insufficieney?*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 289.

AUSIELLO D. A., KREISBERG J. J., ROY C., *Contraction of cultured rat glomerular mesangia cells after stimulation with angiotensin II and arginine-vasopressin*, J. Clin. Invest., 1980, **65**, 754.

BALDWIN D. S., *Chronic glomerulonephritis : non-immunologic mechanisms of progressive glomerular damage*, in *Nephrology forum*, sub red. Cohen J. J., Harrington J. T., Kassirer J. P., Edit. Springer, Berlin, 1983.

BOHRER M. P., BAYLIS C., HUMES H. D., *Permeselectivity of the glomerular capillary wall : facilitated filtration of circulation polycations*, J. Clin. Invest.., 1978, **61**, 72.

BOHRER M. P., BAYLIS C., ROBERTSON C. R., *Mechanism of the puramycin-induced defects in the transglomerular passage of water and macromolecules*, J. Clin. Invest., 1977, **60**, 152.

BOHRER M. P., DEEN W. M., ROBERTSON C. R., *Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria in the rat*, Am. J. Physiol., 1977, **233**, F 13.

BORDER W. A., *The role of coagulation in glomerular and vascular disease*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock J. R., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, cap. 5, p. 20.

BOSCH J. P., SACCAGI A., LAUER A., *Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate*, Am. J. Med., 1983, **75**, 943,

BRADLEY M., SCHUMANN B., WARD P. C. J., *Examination of urine*, in *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, ed. 16-a, sub red. Henry J. B., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979.

BRENNER B. M., DWORKIN L. D., ICHIKAWA I., *Glomerular filtration*, in *The kidney*, 3rd edition, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, cap. 4, p. 124.

BRENNER B. M., MEYER T. W., HOSTETTER T. H., *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease*, N. Engl. J. Med., 1982, **307**, 652.

BRENNER B. M., HOSTETTER T. H., HUMES H. D., *Molecular basis of proteinuria of glomerular origin*. N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 286.

BRIDGES C. R., MYERS B. D., BRENNER B. M., *Glomerular charge alteration in human minimal change nephropathy*, Kidney Int., 1982, **22**, 677.

BUNDGAARD M., *The three-dimensional organization of tight junctions in a capillary endothelium revelaed by serial-section electron microscopy*, J. Ultrastruct. Res., 1984, **88**, 1.

BUNDGAARD M., FROKJAER-JENSEN J., CRONE C., *Endothelial plasmalemnal vesicles as elements in a system of branching invaginations from the cell surface*, Proc. Nat. Acad. Sci., 1979, **76**, 6439.

CAMERON J. S., BLANDFORD G., *The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria*, Lancet, 1966, **2**, 242.

CARRIE B. J., SALYER W. R., MYERS B. D., *Minimal change nephropathy : an electrochemical disorder of the glomerular membrane*, Am. J. Med., 1981, **70**, 262.

CAULFIELD J. P., FARQUHAR M. G., *Distribution of anionic sites in normal ans nephrotic glomerular basement membranes*, J. Cell. Biol., 1976, **70**, 92a.

CHANG R. L. S., DEEN W. M., ROBERTSON C. R., *Permeselectivity of the glomerular capillary wall : III. Restricted transport of polyanions*, Kidney Int., 1975, **8**, 212.

CHANG R. L. S., DEEN W. M., ROBERTSON C. R., *Permeselectivity of the glomerular capillary wall. Studies of experimental glomerulonephritis in the rat using neutral dextran*. J. Clin. Invest., 1976, **57**, 1272.

CHESNEY R. W., *Defects of renal tubular transport*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.

CLOUGH G., *The steady-state transport of cationized ferritin by endothelial cell vesicles*, J. Physiol., 1982, **328**, 389.

COGAN M. G., *Classification and patterns of renal dysfunction*, in *Tubulo-interstitial nephropathies*, sub red. Cotran R. S., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1983.

COTRAN R. S., RENNKE H. G., *Anionic sites and the mechanisms of proteinuria*, N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 1050.

DEEN W. M., BOHRER M. P., BRENNER B. M., *Macromolecular transport across glomerular capillaries : applications of pore theory*, Kidney Int., 1979, **16**, 353.

DEEN W. M., MYERS B. D., BRENNER B. M., *The glomerular barrier to macromoleculas : theoretical and experimental consideration*, in *Contemporary issues in nephrology*, vol. 9, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Churchill-Livingstone, New York, 1982, p. 1.

DEEN W. M., SATVAT B., JAMIESON J. M., *Theoretical model for glomerular filtration of charged solutes*, Am. J. Physiol., 1980, **238**, F 126.

DENNIS V. W., ROBINSON R. R., *Proteinuria,* in *Textbook of nephrology,* sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.
EISENBACH G. M., VAN LIEW J. B., BOYLAN J. W., *Effect of angiotensin on the filtration of protein in the rat kidney : a micropuncture study,* Kidney Int., 1975, **8**, 80.
ELEMA J. D., HOYER J. R., VERNIER R. L., *The glomerular mesangium : uptake and transport of intravenously injected colloidal carbon in rats,* Kidney Int., 1976, **9**, 395.
FARQUHAR J. G., WISSING S. L., PALADE G. E., *Glomerular permeability. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall,* J. Exp. Med., 1961, **113**, 47.
FEARON D. T., *Complement as a mediator of inflammation,* Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 225.
FORLAND M., *Proteinuria,* in *Nephrology,* sub red. Stein J. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1980, p. 129.
FRANCIS G. S., *Neurohormonal mechanisms involved in congestive heart failure,* Am. J. Cardiol., 1985, **55**, 15.
FRANKLIN E. C., *Beta-2 microglobulin- small molecule — big role?,* N. Engl. J. Med., 1975, **293**, 1254.
GALASKE G. M., BALDAMUS C. A., STOLTE H., *Plasma protein handling in the rat kidney : micropuncture experiments in the acute heterologus phase of anti-GMB nephritis,* Pflüger's Archiv, 1978, **375**, 269.
GINSBERG J. M., CHANG B. S., MATARESE R. A., *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria,* N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 1543.
GRAHAM R. C., KARNOWSKY M. J., *Glomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers,* J. Exp. Med., 1966, **124**, 1123.
HARALDSSON B., *Physiological studies of macromolecular transport across capillary walls,* Acta Physiol. Scand., 1986, suppl. 553, p. 7.
HARMON C. C., *Antinuclear antibodies in autoimmune disease : significance and pathogenicity,* Med. Clin. North Amer., 1985, **69**, 547.
HEINEMANN H. O., MAACK T. M., SHERMAN R. L., *Proteinuria,* Am. J. Med., 1974, **56**, 71.
HESSION C., DECKER J. M., SHERBOLM A. P., *Uromoldulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) : a renal ligand for lymphokines,* Science, 1987, **237**, 1479.
HOLLENBERG N. K., *Pathophysiology of congestive heart failure : the role of the kidney,* in *Drug treatment of heart failure,* sub red. Cohn J. N., Year Medical Book, Chicago, 1983. cap. IV.
HOSTETTER T. H., BRENNER M. B., *Determinants of the glomerular filtration of macromolecules,* in *Textbook of nephrology,* sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 1.39.
HOSTETTER T. H., NATH K. A., HOSTETTER M. K., *Infection-related chronic interstitial nephropathy,* Seminars in Nephrolohy, 1988, **VIII**, 11.
IZUI S., LAMBERT P. H., MIESCHER P. A., *In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA,* J. Exp. Med., 1976, **144**, 428.
JOACHIM G. R., CAMERON J. S., SCHWARTZ M., *Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome,* J. Clin. Invest., 1964, **43**, 2332.
KAMPMANN J., SIERSBAECK-NIELSEN K., KRISTENSEN M., *Rapid evaluation of creatinine clearance,* Acta Med. Scand., 1974, **196**, 517.
KANNEL W. M., STAMPHER M. J., CASTELLI W. P., *The prognostic significance of proteinuria : the Framingham study,* Am. Heart J., 1984, **108**, 1347.
KANWAR Y. S., FARQUHAR M. G., *Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localization to the luminae by cationic probes,* J. Cell Biol., 1979, **81**, 137.
KANWAR Y. S., ROSENZWEIG L. J., *Altered glomerular permability as a result of focal detachement of the visceral epithelium,* Kidney Int., 1982, **21**, 565.
LAGRUE G., PHILIPPON C., ROSTOKER G., *La bête-2-microglobulinurie : son intérêt en pathologie rénale,* Méd. Hyg., 1988, **46**, 553.
LAWLEY T. J., *Methods of detection of circulating immune complexes,* Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 383.
LYNN K. L., MARSHALL R. D., *Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal disease.* Clin. Nephrology, 1984, **5**, 253.
MAHER J. F., *Tubular proteinuria. Clinical implications,* in *Proteinuria,* sub red. Avram M. M., Edit. Plenum Press, New York, 1985.
MANN R., NEILSON E. G., *Pathogenesis and treatment of immune-mediated renal disease,* Med. Clin. N. Amer., 1985, **69**, 715.
MC CLUSKEY, BHAN A. K., *Immune complexes and renal diseases,* Clin. Immun. Allergy, 1981, 2, 397.

DENNIS V. W., ROBINSON R. R., *Proteinuria*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983.
EISENBACH G. M., VAN LIEW J. B., BOYLAN J. W., *Effect of angiotensin on the filtration of protein in the rat kidney : a micropuncture study*, Kidney Int., 1975, **8**, 80.
ELEMA J. D., HOYER J. R., VERNIER R. L., *The glomerular mesangium : uptake and transport of intravenously injected colloidal carbon in rats*, Kidney Int., 1976, **9**, 395.
FARQUHAR J. G., WISSING S. L., PALADE G. E., *Glomerular permeability. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall*, J. Exp. Med., 1961, **113**, 47.
FEARON D. T., *Complement as a mediator of inflammation*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 225.
FORLAND M., *Proteinuria*, in *Nephrology*, sub red. Stein J. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1980, p. 129.
FRANCIS G. S., *Neurohormonal mechanisms involved in congestive heart failure*, Am. J. Cardiol., 1985, **55**, 15.
FRANKLIN E. C., *Beta-2 microglobulin- small molecule — big role?*, N. Engl. J. Med., 1975, **293**, 1254.
GALASKE G. M., BALDAMUS C. A., STOLTE H., *Plasma protein handling in the rat kidney : micropuncture experiments in the acute heterologus phase of anti-GMB nephritis*, Pflüger's Archiv, 1978, **375**, 269.
GINSBERG J. M., CHANG B. S., MATARESE R. A., *Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria*, N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 1543.
GRAHAM R. C., KARNOWSKY M. J., *Glomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers*, J. Exp. Med., 1966, **124**, 1123.
HARALDSSON B., *Physiological studies of macromolecular transport across capillary walls*, Acta Physiol. Scand., 1986, suppl. 553, p. 7.
HARMON C. C., *Antinuclear antibodies in autoimmune disease : significance and pathogenicity*, Med. Clin. North Amer., 1985, **69**, 547.
HEINEMANN H. O., MAACK T. M., SHERMAN R. L., *Proteinuria*, Am. J. Med., 1974, **56**, 71.
HESSION C., DECKER J. M., SHERBOLM A. P., *Uromoldulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) : a renal ligand for lymphokines*, Science, 1987, **237**, 1479.
HOLLENBERG N. K., *Pathophysiology of congestive heart failure : the role of the kidney*, in *Drug treatment of heart failure*, sub red. Cohn J. N., Year Medical Book, Chicago, 1983. cap. IV.
HOSTETTER T. H., BRENNER M. B., *Determinants of the glomerular filtration of macromolecules*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 1.39.
HOSTETTER T. H., NATH K. A., HOSTETTER M. K., *Infection-related chronic interstitial nephropathy*, Seminars in Nephrolohy, 1988, **VIII**, 11.
IZUI S., LAMBERT P. H., MIESCHER P. A., *In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA*, J. Exp. Med., 1976, **144**, 428.
JOACHIM G. R., CAMERON J. S., SCHWARTZ M., *Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome*, J. Clin. Invest., 1964, **43**, 2332.
KAMPMANN J., SIERSBAECK-NIELSEN K., KRISTENSEN M., *Rapid evaluation of creatinine clearance*, Acta Med. Scand., 1974, **196**, 517.
KANNEL W. M., STAMPHER M. J., CASTELLI W. P., *The prognostic significance of proteinuria : the Framingham study*, Am. Heart J., 1984, **108**, 1347.
KANWAR Y. S., FARQUHAR M. G., *Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localization to the luminae by cationic probes*, J. Cell Biol., 1979, **81**, 137.
KANWAR Y. S., ROSENZWEIG L. J., *Altered glomerular permability as a result of focal detachement of the visceral epithelium*, Kidney Int., 1982, **21**, 565.
LAGRUE G., PHILIPPON C., ROSTOKER G., *La bête-2-microglobulinurie : son intérêt en pathologie rénale*, Méd. Hyg., 1988, **46**, 553.
LAWLEY T. J., *Methods of detection of circulating immune complexes*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 383.
LYNN K. L., MARSHALL R. D., *Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal disease*. Clin. Nephrology, 1984, **5**, 253.
MAHER J. F., *Tubular proteinuria. Clinical implications*, in *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Edit. Plenum Press, New York, 1985.
MANN R., NEILSON E. G., *Pathogenesis and treatment of immune-mediated renal disease*, Med. Clin. N. Amer., 1985, **69**, 715.
MC CLUSKEY, BHAN A. K., *Immune complexes and renal diseases*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **2**, 397.

MICHAEL A. F., FALK R. J., PLATT J. L., *Antigens of the human glomerulus*, în *Advances in nephrology*, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book Chicago, 1984.
MICHAEL A. F., KEANE A. F., RAIJ KL., *The glomerular mesangium*, Kidney Int., 1980, **17**, 141.
MILLIEZ P., BARIETY J., *Proteinuria*, Encyclopédie Lepetit., 1974, 21.
MOGENSEN C. E., *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 356.
MOGENSEN C. E., CHRISTENSEN C. K., *Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients*, N. Engl. J. Med., 1984, **311**, 89.
MUJAIS S. K., QUINTANILLA A., *Chronic tubulo-interstitial nephritis : saga of ubiquitous*, Semin. Nephrology, 1988, VIII, 4.
MYERS B. D., *In vivo evaluation of glomerular permeselectivity in normal and nephrotic man*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Press, New York, 1985, cap. 2, p. 17.
MYERS B. D., OKARMA T. B., FRIEDMAN S., *Mechanisms of proteinuria in human glomerulonefritis*, J. Clin. Invest., 1982, **70**, 372.
NICKEL A. E., STEIN J. H., *Renal blood flow*, în *Nephrology*, sub red. Stein J. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1981, p. 18.
NUSINOV S. R., ZURAW B. L., CURD J. G., *The hereditary and acquired deficiencies of complement*, Med. Clin. North. Amer., 1985, **69**, 478.
NYDEGGER U. E., LAMBERT P. H., *The role of immune complexes in the pathogenesis of necrotizing vasculitides*, Cl. Rheum. Dis., 1980, **6**, 255.
OKEN D. E., FLAMENBAUM W., *Micropuncture studied of proximal tubule albumin concentrations in normal and enphrotic rats*, J. Clin. Invest., 1971, **50**, 1498.
OLSON J. L., HOSTETTER T. H., RENNKE H. G., *Altered glomerular permeselectivity and progressive sclerosing following extreme ablation of renal mass*. Kidney Int., 1982, **22**, 112.
OLSON J. L., RENNKE H. G., VENKATACHALAM M. A., *Alterations in the charge and size selectivity barrier of the glomerular filter in aminonucleoside nephrosis in rats*, Lab. Invest., 1981, **44**, 271.
OSBORNE M., DROZ B., MEYER P., *Angiotensin II : renal localization in glomerular mesangial cells by autoradiograpyhy*, Kidney Int., 1975, **8**, 245.
PARK C. H., CAMARGO M. J. F., MAARK T., *Tubular handling of proteins. Absorption of albumin by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Medical Book, New York, 1985.
PARMLEY W. W., *Pathophysiology of congestive heart failure*. Am. J. Card., 1985, **55**, 9.
PETTERSON E., VON BONDSDORFF M., TÖRNROTH T., *Nephritis among young Finnish men*, Cl. Nephr., 1984, **22**, 217.
REGAN M. G., LACKNER, KARPATKIN S., *Platelet function and coagulation profile in LES*, Ann. Int. Med., 1974, **81**, 462.
RENKE H. G., PATEL Y., VENKATACHALAM M. A., *Effect of molecular charge on glomerular permeability to proteins in rat : clearance studies using neutral, anionic and cationic horseradish peroxidase*, Kidney Int., 1978, **13**, 278.
RENNKE H. G., VENKATACHALAM M. A., *Glomerular permeability : in vivo tracer studies with polyanionic and polycationic ferritins*, Kidney Int., 1977, **11**, 44.
RENNKE H. G., VENKATACHALAM M. A., *Glomerular permeability of macromolecules : effect of molecular configuration on the fractional clearance of uncharged dextran and neutral horseradish peroxidase in rat*, J. Clin. Invest., 1979, **63**, 713.
REUBEN D. B., WACHTEL T. J., BROWN P. C., *Transient proteinuria in emergency medical admissions*, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, 1031 .
REVILLARD J. P., WIEBELL L., HALL P. W., *Beta-2- microglobulin in renal diseases*, Phadedoe Diagn. Com., 1979, **6**.
RIPPE B., KAMIYA A., FOLKOW B., *Transcapillary passage of albumin effects of tissue cooling and of increases in filtration and plasma colloid osmotic pressure*, Acta Physiol. Scand., 1979, **105**, 171.
ROBINSON R. R., *Isolated proteinuria in asymptomatic patients*, în *Nephrology forum*, sub red. Cohen J. J. Harrigngton J. T., Kassirer J. P., Edit. Springer, Berlin, 1983.
ROBINSON R. R., *Clinical significance of isolated proteinuria*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Medical Book, New York, 1985.
SCHOR N., ICHIKAVA I., BRENNER B. M., *Mechanism of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat*, Kidney Int., 1981, **20**, 442.
SEILER M. W., RENNKE H. G., COTRAN R. S., *Pathogenesis of polycation — induced alterations („fusion") of glomerular epithelium*, Lab. Invest., 1977, **36**, 48.
SOTER N. A., AUSTEN K. F., *Pathogenic mechanisms in the necrotizing vasculitides*, Cl. Rheum. Dis., 1980, **6**, 233.

STAMM W. E., TURCK M., *Urinary tract infection*, in *Advances in internal medicine*, sub red. Stollerman G. H., Edit. Year Book, Chicago, 1983, vol. 28, p. 141.
STOLLAR B. D., *Anti-DNA antibodies*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 243.
TAKAHASHI M., TAKAHASHI S., *Complement-dependent solubilization of immune complexes*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, **1**, 261.
THIER, S. O., *The kidney*, in *Pathophysiology*, sub red. Smith L. H., Thier S. O., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 799.
THOMPSON A. L., DURETT R. R., ROBINSON R. R., *Fixed and reproducible orthostatic, proteinuria. VI. Results of a 10-year follow-up evaluation*, Ann. Intern. Med., 1970, **73**, 235.
TISHER C. G., MADSEN K. M., *Anatomy of the kidney*, in : *The kidney*, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, p. 3.
VAN ES L. A., *Factors affecting the deposition of immune complexes*, Clin. Immun. Allergy, 1981, **1**, 281.
VAN ES L. A., *Factors influencing the endocytosis of immune complexes*, in *Advances in nephrology*, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book, Chicago, 1984, vol. 13, p. 341.
VENTACHALAM M. A., *Anatomy and histology of the kidney*, in *Nephrology*, sub red. Stein J. H., Edit. Grune and Stratton, New York, 1981, p. 1.
VENKATACHALAM M. A., KARNOFSKY M. J., FAHIMI H. S., *An ultrastructural study of glomerular permeability using catalase and peroxidase as tracer proteins*, J. Exp. Med., 1970, **132**, 1152.
VERNIER R. L., KLEIN D. J., SISSON S. P., *Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane. Decreased concentration in congenital nephrotic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 1001.
WIDMANN F. K., *Clinical interpretation of laboratory tests. Urine*, Edit. F. A., Davis Co., Philadelphia, p. 216.
WILSON C. B., DIXON F. J., *Renal response to immunological injury*, in *The kidney*, 3rd edition, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, cap. 20, p. 800.
VOICULESCU M. M., *Rinichiul în bolile cardiovascular*, în *Nefropatiile secundare*, sub red. Mănescu N. et al., Edit. Academiei, București, 1986, cap. 9, p. 364.
YOUNG D. S., THOMAS D. W., FRIEDMANN R. B., *Bibliography : drug interferences with clinical laboratory tests*, Clin. Chemistry, 1972, **18**, 1166.
ZAMBONI L., *Anatomy and embryonary of the kidney, ureter, bladder and urethra*, in *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 1.
* * *, *Urine. Non-dialyzable material*, Geigy Scientific Tables, vol. 1, ediția 8-a, sub red. C. Lentner, Edit. Ciba-Geigy Limited, Basel, 1981.

SINDROAME NEFROTICE PRIMITIVE

8 Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime

I. Romoşan, O. Golea

8.1. *Introducere*

Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime este caracterizat clinico-biologic prin proteinurie, hipoalbuminemie, edeme şi hiperlipidemie. Afecţiunea reprezintă cea mai obişnuită formă de sindrom nefrotic întîlnită în copilărie.

În denumirea acestei entităţi anatomo-clinice au fost utilizate mai multe s i n o n i m e: nefroza lipoidă, sindromul nefrotic primitiv (idiopatic), sindromul nefrotic sensibil la corticosteroizi, sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime, nefropatia cu leziuni minime, glomerulopatia cu leziuni minime, boala proceselor podocitare, nefroza copilăriei, precum şi diverse combinaţii între aceşti termeni.

Incidenţa maximă anuală este la vîrsta de 3 ani, de 30 de cazuri la un milion (Grupe, 1983). Se estimează că 2—7% din cazurile noi de SN sînt diagnosticate anual al 100 000 de copii sub 16 ani. Majoritatea prezintă leziuni glomerulare minime şi răspund la terapia cu corticoizi (Barnett şi colab., 1978). Totuşi, există şi cazuri anatomo-clinice corticorezistente, descrise la copii din Africa (Coovadia şi colab., 1979).

Clasificarea anatomopatologică utilizată în două studii anatomo-clinice prospective (Churg şi colab., 1970 ; White şi colab., 1970) a adoptat termenul de „sindrom nefrotic cu leziuni minime" (SNLM).

Alţi autori preferă unor criterii histopatologice similare termenul de „nefroză lipoidică" (McCoy şi Tisher, 1979), sindrom nefrotic idiopatic (Schiffer şi colab., 1981) sau SN corticosensibil (Barratt, 1978). Frecvenţa SN cu leziuni minime sau a altor leziuni glomerulare la pacienţi cu SN diferă în funcţie de vîrsta apariţiei nefropatiei (tabelul nr. 8.1).

Tabelul nr. 8.1

Influenţa vîrstei asupra prevalenţei SN cu leziuni minime în SN idiopatic (Glassock, 1980)

Vîrsta	3 luni pînă la 3—6 ani	6—16 ani	16—35 ani	35 ani
Leziuni minime	87%	53%	25%	15%
Alte leziuni	13%	47%	75%	85%

Nefropatiile glomerulare (NG) cu leziuni minime reprezintă ca frecvenţă majoritatea NG survenind la copii şi aproximativ 20—25% din NG la adulţi. Afecţiunea este cu atît mai rară cu cît pacientul avansează în vîrstă (Zech şi colab., 1982; Allen şi colab., 1987).

Datorită incidenţei reduse a SN cu leziuni minime (SNLM) la adulţi, diagnosticul se stabileşte aproape invariabil pe baza biopsiei renale. Dimpotrivă, copiii prezentînd SN tipic sînt în prezent trataţi cu corticosteroizi înaintea efectuării biopsiei renale (Hlatky, 1982; Kassirer, 1983). De multe ori, diagnosticul de SNLM se pune la copii numai pe baza datelor clinico-biologice (edeme şi proteinurie selectivă, în absenţa hipertensiunii arteriale, hematuriei sau insuficienţei renale). Evoluţia este favorabilă în aproximativ 8 săptămîni, cu dispariţia proteinuriei la peste 90% din cazuri. În celelalte cazuri este foarte probabil că există alt tip de leziuni glomerulare decît cele zise minime.

Prin definiţie, în SNLM proteinuria şi hipoalbuminemia însoţesc evoluţia sau episodul nefrotic al bolii. Împreună cu edemele, aceste modificări sînt consecinţa creşterii permeabilităţii „filtrului" capilar glomerular faţă de proteinele plasmatice. La adult se consideră în general drept o „proteinurie de intensitate nefrotică" atunci cînd aceasta depăşeşte 3—3,5 g/24 ore/1,73 m². Cînd proteinuria se asociază cu hipoalbuminemie de 2,5 g/24 ore, rata excreţiei proteinelor urinare poate fi considerată drept diagnostică pentru sindromul nefrotic (Hoyer, 1982).

8.2. *Morfopatologie*

Conceptul clasic de nefroză lipoidică pură se referea în trecut la infiltrarea lipidică a epiteliului tubular, cu prezenţa de corpi graşi în urină. Leziunile renale au fost considerate ca expresie a unor anomalii tubulare ale metabolismului lipidic, însă biopsia renală a dus la reconsiderarea acestei concepţii, demonstrînd predominanţa glomerulară a leziunilor (Rosenkrantz şi colab., 1966).

M a c r o s c o p i c, în stadiile precoce ale bolii, rinichii sînt crescuţi de volum, uneori de două ori mai mult decît talia normală. Suprafaţa renală este de obicei netedă, avînd o culoare palid-gălbuie. În stadiile avansate pot apare atrofii şi cicatrici corticale.

În m i c r o s c o p i e e l e c t r o n i c ă, glomerulii sînt de aspect normal sau cu modificări glomerulare minime. Capilarele glomerulare sînt discret îngroşate. Se mai descrie aşa-numita „rigiditate" a anselor capilare, cu normocelularitate. Celulele mezangiale pot prezenta proliferări insulare discrete, cu o creştere a matricei mezangiale (mai mult de trei celule per arie mezangială) (Lalwer şi colab., 1976; Wehner şi Oswald, 1978; Raport Internaţional, 1981).

Investigaţiile în i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă sînt de obicei negative şi doar în unele cazuri (30—40%) s-au pus în evidenţă IgG, IgM, rar IgE şi C_3 (Prasad şi colab., 1977), cu o distribuţie focală şi segmentară în mezangiu şi pereţii capilari (Thoenes, 1974; Eyres şi colab., 1976). În cazurile de SN cu depozite difuze de IgM şi C_3 în mezangiu, prognosticul bolii pare să fie mai sever, iar răspunsul la corticosteroizi mult mai redus (Cohen şi colab., 1978).

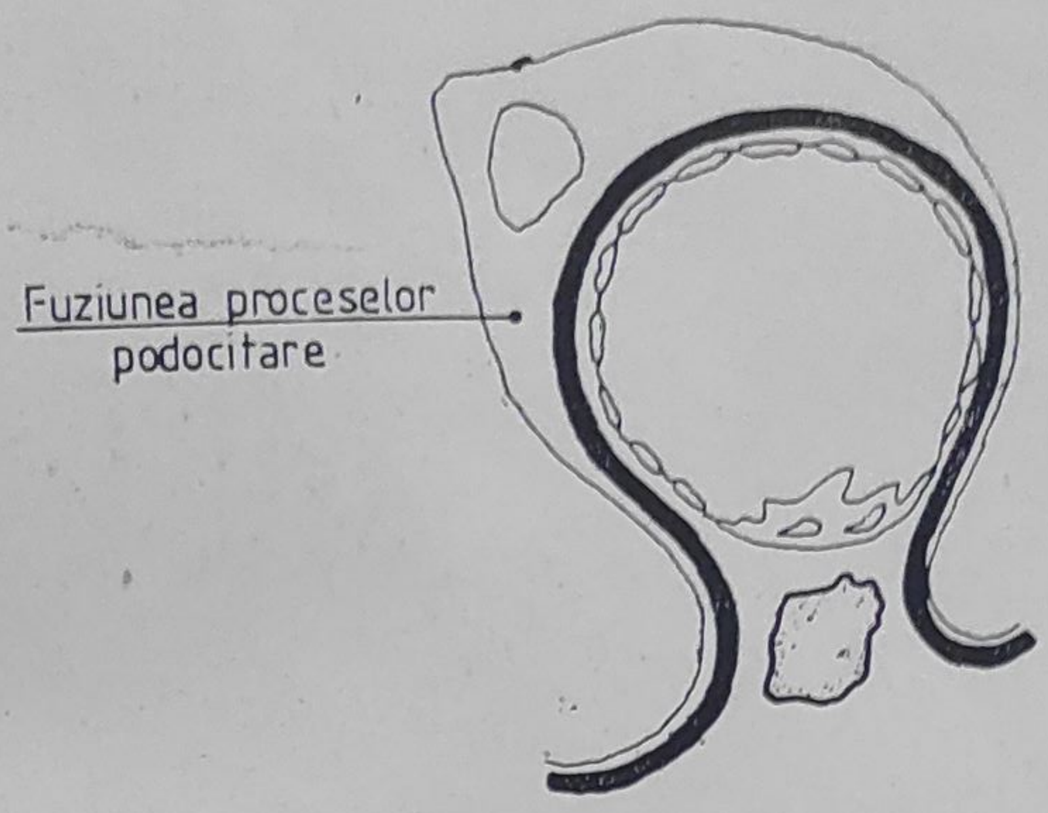


Fig. 8.1. — Sindrom nefrotic cu leziuni minime. Prezentare schematică.

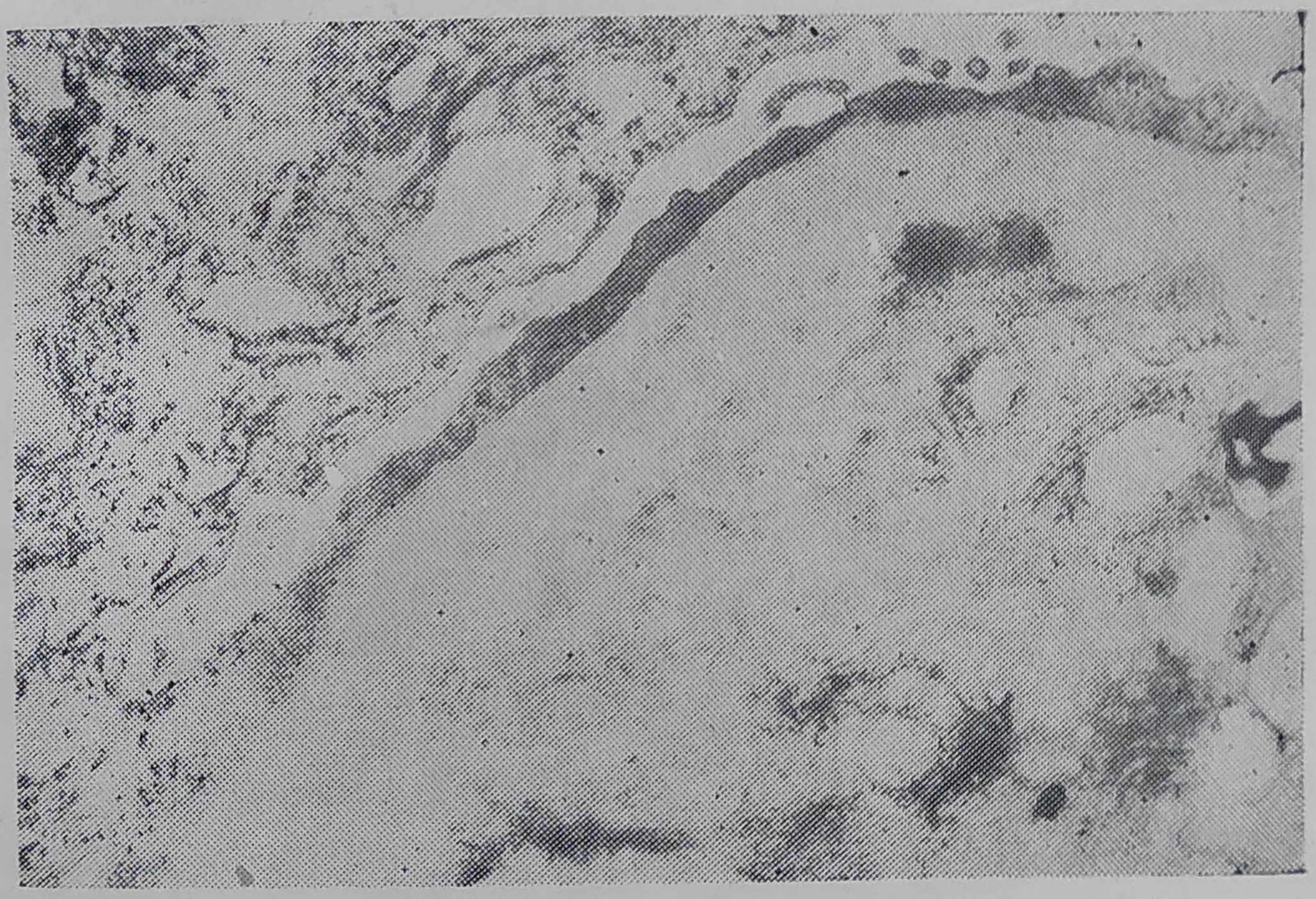


Fig. 8.2. a — Fuziunea proceselor pedocitare în imagine electronooptică.

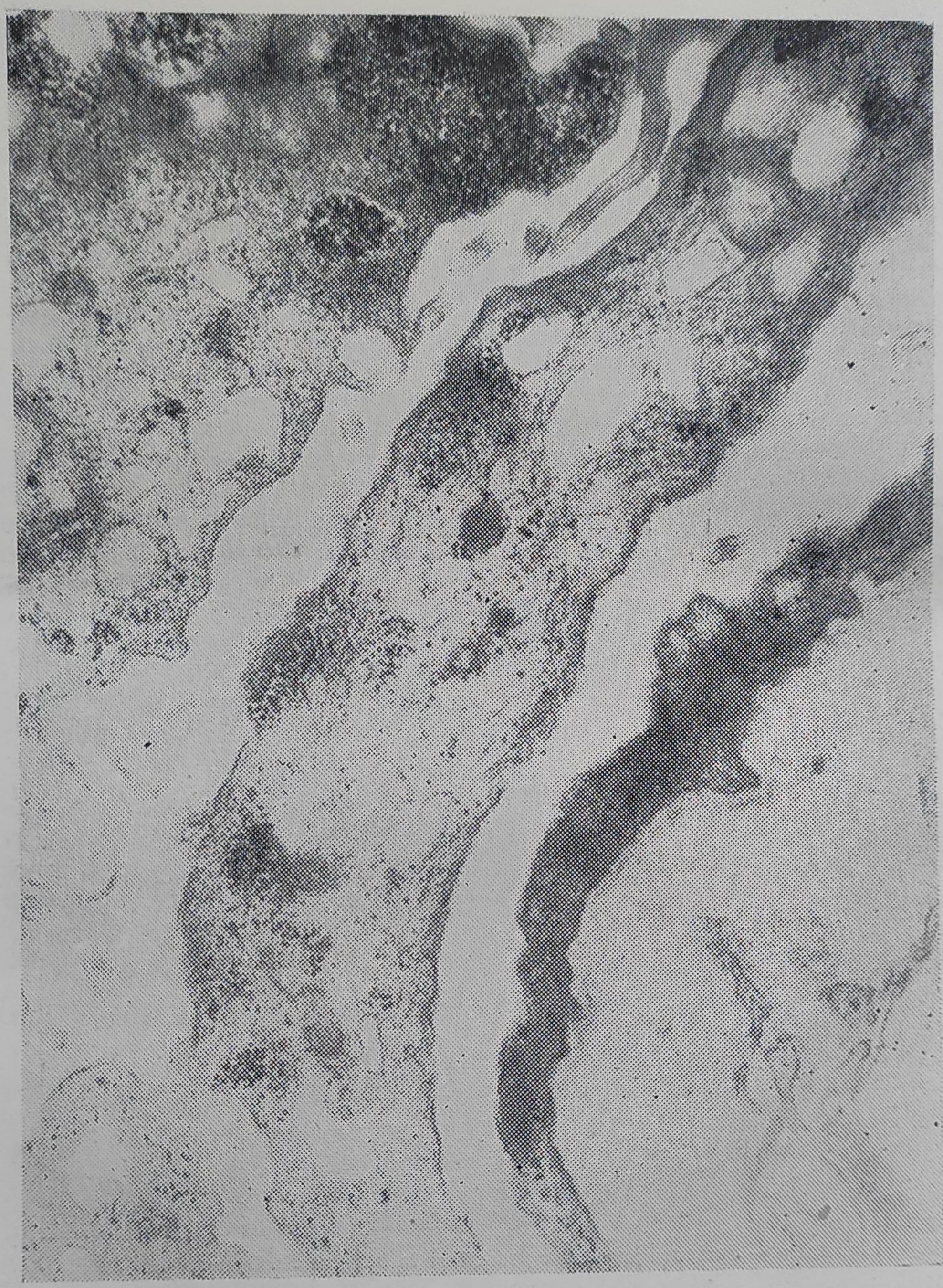


Fig. 8.2. b. — Fuziunea proceselor pedocitare în imagine electronooptică.

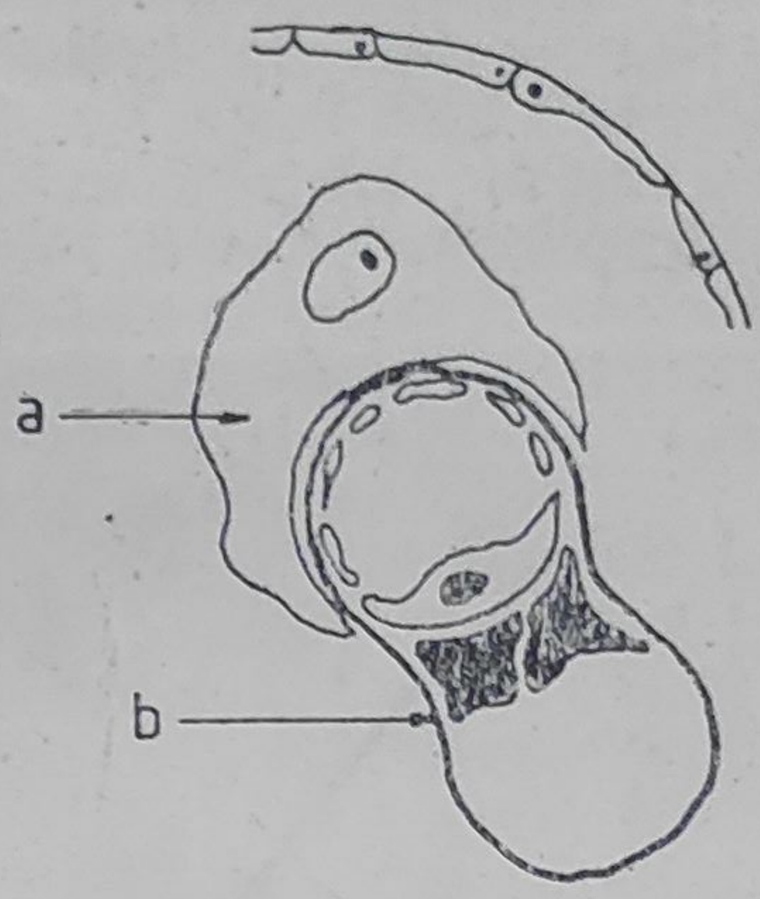


Fig. 8.3. — Nefroză lipoidică. Dispariţia (fuziunea) pedicelelor podocitare (a); discretă proliferare mezangială (b).

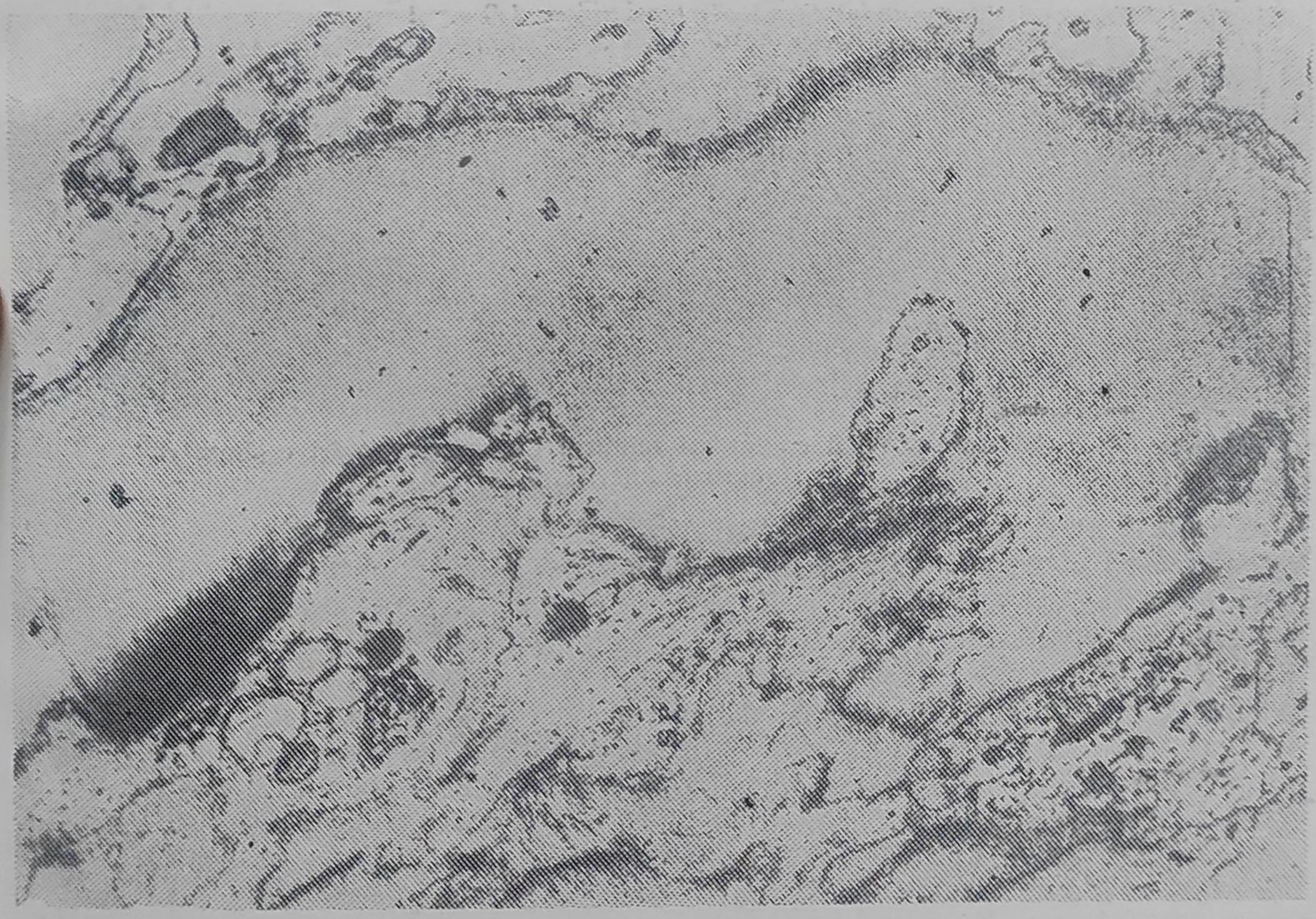


Fig. 8.4. — Îngroşări protuberanţiale ale membranei bazale glomerulare, zone de fuziune ale proceselor podocitare (ME × 30 000).

Fig. 8.5. — Glomerulonefrită cu leziuni minime. Discrete îngroșări capilare cu normocelularitate.

În microscopia electronică apar aspectele cele mai caracteristice, constînd din fuziunea sau coalescența completă sau foarte extinsă a proceselor podocitare, cu formarea unei lame citoplasmatice continue care acoperă membrana bazală (fig. 8.1 și 8.2). Podocitele sînt edemațiate și conțin un număr crescut de vacuole, formate prin acumularea de lipide și proteine. Mitocondriile sînt deseori tumefiate, iar alteori se remarcă pe suprafața podocitelor mici mase de material osmiofil. Modificările proceselor podocitare sînt prezente numai în perioada activă a bolii. Semnificația exactă a fuziunii proceselor podocitare nu este clară. Alterarea permeabilității capilare și proteinuria par să preceadă și să inițieze modificările epiteliale. Obliterarea proceselor podocitare s-ar produce prin tumefierea citoplasmei podocitelor și prin modificări anionice ale MBG, şi nu prin fuziune. Proliferarea celulară este absentă sau restrînsă la un mic număr de celule mezangiale, care apar uneori tumefiate (fig. 8.3). Membrana bazală capilară este de grosime normală sau prezintă îngroșări focale ale *laminei densa* sau *laminei rara interna* (fig. 8.4.). Zonele de citoplasmă adiacente membranei bazale sînt frecvent mai dense datorită prezenței a numeroase fibrile („fibrile contractile"). Glicocalixul este de obicei păstrat. Au fost uneori descrise depozite fine subendoteliale, considerate drept imunoglobuline sau complement. Celulele endoteliale sînt frecvent edemațiate și vacuolizate, avînd o suprafață neregulată, aproape viloasă (Habib, 1971; Taube și Williams, 1988).

Tubii conțin în segmentele proximale vacuole fine, pline cu grăsimi birefringente și picături hialine. Cu timpul, infiltrarea lipidică tinde să dispară în epiteliul tubular. În stadiile precoce, interstițiul este sediul unui edem, cu un discret infiltrat limfoplasmocitar.

Modificările vasculare, mai ales îngroșarea intimei, apar mai ales la pacienții vîrstnici (Grishman și colab., 1988).

Aplicarea pe scară largă a biopsiei renale a permis și stabilirea unor corelații anatomo-clinice cu implicații prognostice. Astfel, majoritatea autorilor consideră că prezența la copii chiar și a unui singur glomerul cu leziuni de scleroză segmentară la biopsie ar avea semnificația unui prognostic nefavorabil și ar reduce considerabil răspunsul terapeutic la corticosteroizi. De altfel, și clasificarea morfologică a glomerulopatiilor încadrează aceste modificări în glomeruloscleroza segmentală. Dimpotrivă, eventuala prezență a unui glomerul complet hialinizat în biopsia unui SNLM la adulți sau vîrstnici nu reprezintă un element de prognostic nefavorabil (Churg și colab., 1970; Habib, 1973). Există în plus anumite dificultăți de diferențiere între leziunile minime și glomerulita proliferativă mezangială. Se pare însă că acestea țin de metodele de prelucrare și de grosimea secțiunilor fragmentului biopsic (Powll, 1976). S-au descris ocazional depozite electronodense mezangiale focale, însă acestea nu par a avea semnificație patogenetică sau diagnostică (Jao, 1973, Taube și Williams, 1988; Grishman şi colab., 1988).

Microscopia electronică permite uneori diferențierea leziunilor glomerulare minime de glomerulopatia membranoasă pe baza prezenței de-a lungul MBG a unor depozite electrono-dense subepiteliale.

Scanning-ul electronic a arătat că pierderea proceselor podocitare nu se datorează, așa cum se credea anterior, fuziunii acestora, ci retracției și scurtării proceselor podocitare celulare, cu formarea unei lame citoplasmatice continue care acoperă peretele capilar (Grishman şi colab., 1988).

8.3. *Etiologie*

În ciuda unor investigații complexe, în marea majoritate a cazurilor de SN cu leziuni glomerulare minime, etiologia rămîne necunoscută nedecelîndu-se nici un agent cauzal. Din acest motiv SNLM este de obicei încadrată în rîndul NG primitive.

În cazuri izolate, SNLM apare ca o nefropatie paraneoplazică, însoțind uneori boala Hodgkin. Evoluția glomerulopatiei este paralelă cu a bolii Hodgkin în cursul căreia există o hiperactivitate a celulelor T supresoare. Este posibil ca o anumită clasă a limfocitelor T să secrete substanțe care alterează permeabilitatea membranei bazale glomerulare (Sherman și colab., 1972).

Sînt descrise și SNLM declanșate de diverși alergeni (polenuri, înțepături de insecte, făină de grîu, proteine din lapte ș.a.).

În puține cazuri, boala apare drept urmare a expunerii la unele medicamente (probenecid, litiu, metinazol, fenilbutazonă, indometacin, fenoprofen, naproxen, sulindac, acid mefenaminic, ș.a.) (Freedman, 1979; Brezin și colab., 1979; Curt și colab., 1980; Wedland și colab., 1980; Lindon și colab., 1980, Finkenstein și colab., 1982, Shina-Berger, 1984) și antibiotice (ampicilină, rifampicină) (Renncke și colab., 1980; Neugarden și colab., 1983; Baum și colab., 1986).

8.4. *Patogeneza*

Deși patogeneza nefropatiei cu leziuni minime a rămas necunoscută (Taube și Williams, 1988), în prezent se admite că SNLM ar putea surveni drept urmare a tulburării imunității mediate celular. Aceasta ar consta într-o hiperproducție de limfocite T cu activitate imunosupresoare (Shalhoub, 1974; Giangiacomo și colab., 1975; Schulte-Wisserman și colab., 1977; Belghiti și colab., 1981; Taube și colab., 1984). S-au descris și anomalii ale funcției limfocitelor T, constînd într-o hipersecreție de limfokine cu o limfotoxicitate crescută (Eyres și colab., 1976), care cresc permeabilitatea capilară și alterează MBG, favorizînd, alături de modificările sistemului renină-angiotensină-aldosteron (Kumagai și colab., 1985), și apariția unor complicații ale sindromului nefritic (hidroelectrolitice, trombo-embolitice, infecțioase, digestive ș.a.) (Fodor și colab., 1982).

Pe baza observației reapariției rapide a SN după transplantarea renală și a leziunilor de hialinoză segmentară și focală s-a sugerat că permeabilitatea glomerulară este alterată în formele primitive de un factor circulator umoral (Hoyer și colab., 1972), denumit și „factorul de permeabilitate vasculară" (Sobel și colab., 1977), a cărui natură nu a fost stabilită încă, însă pare să fie reprezentat de unele substanțe cationice (Seiler și colab., 1977). Studii ultrastructurale mai recente au arătat, în plus, că sarcinile negative fixate la nivelul capilarelor glomerulare joacă un rol important în permeabilitatea și selectivitatea glomerulară (Rennke și colab., 1981; Carrie și colab., 1981).

Bazele morfologice ale alterării permeabilității MBG constau în detașarea focală a celulelor epiteliale de MBG și modificărilor filtrului capilar glomerular (Olson și colab., 1981).

În ascociere cu alterarea permeabilității glomerulare, în patogeneza SNLM mai pot interveni depunerile de complexe imune circulante (Levinski și colab., 1978) și alterările transportului mezangial al macromoleculelor. Astfel, la unii pacienți s-au detectat depozite de imunoglobuline și complement în mezangiul glomerular. Transportul mezangial al macromoleculelor este influențat pe de o parte de caracteristicile electrice și concentrația serică a macromoleculelor, iar pe de altă parte de activitatea fagocitară a celulelor mezangiale și factori hemodinamici (Taube și Williams, 1988).

Asocierea frecventă a SNLM cu antigenele de histocompatibilitate HLA-A_1, B_8, B_{12}, B_{13} și DRW7 sugerează însă și intervenția unor mecanisme imunogenetice (Thomson și colab., 1976; Trompeter și colab., 1980; Noss și colab., 1981).

8.5. *Tabloul clinico-biologic, evoluția și tratamentul*

Sindromul nefrotic cu leziuni minime apare mai ales la copii și la tineri, fiind uneori precedat de unii factori declanșanți nespecifici. D e b u t u l este de obicei brusc, edemele sînt masive, proteinuria mult crescută, dar selectivă, iar tulburările protidice și lipidice marcate (hipoproteinurie, hipoalbuminemie, hiper-alfa-2-globulinemie, hiperlipidemie cu lipurie și hipercolesterolemie). SN este de tip „pur", fără să se asocieze cu hematurie, hipertensiune arterială sau semne de insuficiență renală acută sau cronică. La adulți, numeroase cazuri cu SN sînt clinico-biologic mai puțin severe, iar proteinuria e mai redusă. Pot apare în plus hipertensiunea arterială și hematuria, mai ales la o vîrstă mai înaintată, prognosticul fiind în aceste cazuri mai rezervat (Black și colab., 1970; Cameron și colab., 1974; Coggins, 1981; Scully și colab., 1982; Nolasco și colab., 1986). Prognosticul este în general bun, spontan sau sub tratament și doar mai puțin de 1% din pacienții cu diagnostic inițial sigur de SNLM evoluează spre insuficiență renală (Barnett și colab., 1978).

B i o l o g i c, imunoglobulinele serice prezintă o scădere netă a clasei IgG (Gianciacomo și colab., 1975; Sobel și colab., 1976), mai ales în perioadele de activitate ale bolii, IgA ușor scăzut, iar IgM și IgE frecvent crescute. Fracțiunile C_3 și C_4 ale complementului seric sînt normale, în timp ce C_{1q} este normală sau scăzută, iar activitatea complementului hemolitic (CH_{50}) poate fi scăzută (Glassock, 1979; Heslan și colab., 1982).

În unele cazuri sînt prezente tulburări de coagulare constînd din creșterea fibrinogenului, factorilor V și VIII, proteinelor din grupul protrombinei, trombocitoză și scăderea activității fibrinolitice. Aceste alterări pot duce la apariția unor tromboze cu diverse localizări (însă rareori renale), mai ales în cursul tratamentului, dintre care aproximativ 10% se remit spontan în 2 — 3 luni (Allen și colab., 1987).

Prin aplicarea corticoterapiei, majoritatea cazurilor (95%) evoluează spre remisiune chiar în cîteva zile sau 2—4 săptămîni (Raport Internațional, 1981; Allen și colab., 1987). Numeroși autori recomandă la copii utilizarea unor doze mari pe interval scurt (Prednison 60 mg/m²/zi timp de 4 săptămîni), urmate de o perioadă de tratament de întreținere. Această schemă este deosebit de eficientă fiind urmată de remisiunea SN

în majoritatea cazurilor, cu efecte secundare minime. Deşi beneficiul pe termen lung al unei astfel de terapii nu este bine stabilit, se pare că morbiditatea şi mortalitatea la distanţă este mică.

Alţi autori recomandă tratamentul alternativ (la 2 zile) cu Predinson, susţinînd că rezultatele sînt superioare în tratamentul de întreţinere sau în prevenirea recăderilor decît schemele anterioare (3 zile consecutiv pe săptămînă). În orice caz eficienţa acestui tratament la adulţi este mult mai redusă, motiv pentru care sînt indicate doze mai reduse de corticosteroizi (Coggins, 1981).

Este de subliniat că la unele cazuri cu SNLM sub corticoterapie proteinuria poate creşte, element care duce implicit la prelungirea duratei de tratament. Uneori proteinuria este posturală, ceea ce poate oferi impresia falsă a unui răspuns terapeutic incomplet. În cazul eşecului corticoterapiei (5 — 8% din cazuri), răspunsul poate fi favorabil la imunosupresoare aplicate timp de 6—8 săptămîni, mai ales cu Ciclofosfamidă şi Clorambucil asociate corticoterapiei, care acţionează foarte probabil asupra subpopulaţiilor limfocitare (Siegel şi colab., 1981). Totuşi, datorită efectelor secundare ale imunosupresoarelor (toxicitate asupra gonadelor, risc de neoplasm, tulburări medulare), majoritatea nefrologilor au restrîns mult aplicarea acestei terapii (Cameron, 1979; Glassock, 1980, Allen şi colab., 1987).

Rareori SN prezintă remisiune incompletă sau eşec terapeutic. Se pare că în astfel de cazuri există o glomeruloscleroză focală sau segmentală.

Se estimează că aproximativ 20% din pacienţi cu SNLM recidivează în următorii 10 ani de la debutul bolii (SIEGEL şi colab., 1972; 1981). O formulă predictivă mai optimistă arată că „mai puţin de 1% din bolnavi vor prezenta o recădere după o remisiune de 4 ani" (Kida şi colab., 1977). Apariţia unor factori favorizanţi ai recăderilor (cum ar fi de exemplu sarcina) poate duce la reducerea perioadei de remisiune la 1 an (Makker şi Heimann, 1972).

Numeroasele informaţii acumulate în ultimii 10 ani asupra SNLM pot oferi o bază ştiinţifică importantă pentru investigarea în continuare a acestei entităţi anatomo-clinice privind îndeosebi etiologia, patogeneza şi stabilitatea unui tratament mai eficient şi mai puţin toxic (Allen şi colab., 1987).

Bibliografie

ALLEN M. J., THOMAS A. C., EASTWOOD J. B., *Minimal Change Glomerulonephritis in the Elderly — the Role of Renal Biopsy*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 99.

A Report of the International Study of Kidney Disease in Children : *Primary Nephrotic Syndrome in Children. Clinical Significance of Histopathologic Variants of Minimal Change and of Diffuse Mesangial Hypercellularity* , Kidney Int., 1981, **20**, 765.

BARNETT H. L., SCHOENEMAN M., BERNSTEIN J., EDELMAN C. M., *Minimal Change Nephrotic Syndrome* în *Pediatric Kidney Disease*, Edelman C. M. (ed.), Edit. Little, Brown and Co., Boston, 1978, p. 695.

BARRATT T. M., *Nephrotic Syndrome in Childhood*, Arch. Dis. Child., 1979, **54**, 825.

BAUM M., PIEL C. F., GOODMAN J. R., *Antibiotic-Associated Interstitial Nephritis and Nephrotic Syndrome*, Am. J. Nephrol., 1986, **6**, 149.

BELGHITI D., VERNANT J. P., HIRBEC G., GUBLER M. C., ANDRE C., SOBEL A., *Nephrotic Syndrome Associatded with T Cell Lymphoma*, Cancer, 1981, **47**, 1878.

BLACK D. A. R. şi colab., *Controlled Trial of Prednisolone in Adult Patients with the Nephrotic Syndrome*, Br. Med. J., 1970, **3**, 421.

BREZIN J. H., KATZ S. M., SCHWARTZ A. B., CHINITZ J. L., *Reversible Renal Failure and Nephrotic Syndrome with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, New Engl. J. Med., 1979, **301**, 1271.

CAMERON J. S., *Immunosupressive Agents in the Nephrotic Syndrome*, în *Pediatric Nephrology*, Strauss J. (ed.),New York, 1979, p. 231.

CAMERON J. S. și colab., *The Nephrotic Syndrome in Adults with Minimal Change Glomerular Lesions*, Quart. J. Med., 1974, **43**, 461.

CARRIE B. J., SAYLER W. R., MYERS B. D., *Minimal Change Nephropathy : an Electro-Chemical Disorder of the Glomerular Membrane*, Am. J. Med., 1981, **70**, 262.

CHURG J., HABIB R., WHITE R. H. R., *Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children*, Lancet, 1970, **1**, 1299.

COGGINS C. H., *Minimal Change Nephrosis in Adults*, în *Procedings of the 8th International Congress of Nephrology*, Edit. S. Karger, Basel, 1981, p. 336.

COHEN A. H., BORDER W. A., GLASSOCK R. J., *Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children*, Lancet, 1970, **1**, 1299.

COOVADIA H. M., ADHIKARI M., MOREL-MOROGER L., *Clinico-Pathological Features of the Nephrotic Syndrome in South Africa Children*, Quart. J. Med., 1979, **48**, 77.

CURT G. A., KALDANY A., WHITLEY L. G. et al., *Reversible Rapidly Progressive Renal Failure with Nephrotic Syndrome Due to Fenoprofen Calcium*, Ann. Intern. Med., 1980, **92**, 72.

EYRES K., MALLICK N. P., TAYLOR G., *Evidence for Cell-Mediated Immunity to Renal Antigens in Minimal-Change Nephrotic Syndrome*, Lancet, 1976, **1**, 1158.

FINKELSTEIN A., FRAYLEY D. S., STACHURA I. et al., *Fenoprofen Nephropathy Lipoid Nephrosis and Interstitial Nephritis. A Possible T-Lymphocyte Disorders*. Am. J. Med., 1982, **72**, 81.

FODOR P., SAITUA M. T., RODRIGUEZ E. et al., *T-Cell Dysfunction in Minimal Change Nephrotic Syndrome in Childhood*, Am. J. Dis. Child., 1982, **136**, 713.

FREEDMAN L. R., *The Interstitial Nephritides*, în *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann L. (ed.), Edit. Little, Brown and Co., Boston, 1979, p. 879—889.

GIANGIACOMO. J., CLEARY T. G., COLE B. R. et al., *Serum Immunoglobulins in the Nephrotic Syndrome*, New Engl. J. Med., 1975, **293**, 8.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 127.

GLASSOCK R. J., *Management of the Idiopathic Nephrotic Syndrome*, Contributions to Nephrology, 1980, **23**, 158.

GLASSOCK R. J., *Clinical Features of Immunologic Glomerular Disease*, în *Immunologic Mechanisms of Renal Disease*, Wilson C. B., Brenner B. M., Stein J. H. (eds.), Edit. Churchill Livinsgtone, New York, 1979, p. 255.

GRISHMAN E., EHRENREICH T., CHURG J., *The Morphologic Spectrum of Primary and Secondary Nephrotic Syndrome*, Cameron J. S., Glassock R. J. (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 8, p. 285.

GRUPE W. E., *Minimal Change Disease*, în *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., (eds), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.27.

HABIB R., *Focal Glomerular Sclerosis*, Kidney Int., 1973, **4**, 355.

HABIB R. : *Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant*, Presse Méd., 1971, **79**, 1733.

HESLAN J. M., LAUTIE J. P., INTRATOR L. și colab., *Impaired IgG Synthesis in Patients with the Nephrotic Syndrome*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 144.

HLATKY M. A., *Is Renal Biopsy Necessary in Adults with Nephrotic Syndrome*, Lancet, 1982, **2**, 1264.

HOYER J. R., *Idiopathic Nephrotic Syndrome with Minimal Glomerular Changes*, în *Nephrotic Syndrome*, Brenner B. M., Stein J. H. (eds.), Churchill Linvingstone, New York, 1982, p. 145.

HOYER J. R., RAIJ L., VERNIER R. L. et al., *Recurrence of Idiopathic Nephrotic Syndrome after Renal Transplantation*, Lancet, 1972, **2**, 343.

KASSIRER J. P., *Is Renal Biopsy Necessary in the Optimal Management of the Idiopathic Nephrotic Syndrome*, Kidney Int., 1983, **24**, 561.

KIDDA H., IIDA H., DOHI K. et al., *Period of Freedom from Relapse as an Indication of Cure in Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults*, Nephrol, 1977, **19**, 153.

KUMAGAI H., ONOYAMA K., ISEKI K., OMAE T., *Role of Renin Angiotensin Aldosterone on Minimal Change Nephrotic Syndrome*, Clin. Nephrol., 1985, **23**, 229.

LAWLER W., TARPEY R., WILLIAMS G. et al., *Disease and Histological Normality of the Renal Glomeruli : a Clinicopathological Study*, J. Clin. Path., 1976, **29**, 380.

LEVINSKI R. J., MALLESON P. N., BARRATT T. M., SOOTHILL J. F., *Circulating Immune Complexes in Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome*, New Engl. J. Med., 1978, **298**, 126.

LINDON A. L., CLARK W. F., DRIEDGER A. A. et al., *Acute Interstitial Nephritis Due to Drugs : Review of the literature with a Report of Nine Cases*, Ann. Intern. Med., 1980, **93**, 735.

MAKKER S. P., HEYNEMANN W., *Pregnancy in Patients Who Have Had Idiopathic Nephrotic Syndrome in Childhood*, J. Ped., 1972, **81**, 1140.

MĂNESCU U., GEORGESCU L., ROMOȘAN I., *Nefropatiile tubulo-interstițiale*, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1987, p. 167.

McCOY R. C., TISHER C. C., *The Pathology of Primary Glomerular Disease*, în *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, Early L. E., Gottschalk C. W. (eds.), Edit. Little, Brown and Co., Boston, 3rd edition, 1979, p. 661.

NEUGARTEN J., GALLO G. R., BALDWIN D. S., *Rifampicin-Induced Nephrotic Syndrome and Acute Interstitial Nephritis*, Am. J. Nephrol., 1983, **3**, 38.

NOLASCO F. et al., *Adult-Onset Minimal Change Nephritis, Syndrome. A Long-Term Follow-Up*, Kidney Int., 1986, **29**, 1215.

NOSS G., BACHMANN J., OLBING H., *Association of Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS) with HLA-B and B_8* , Clin. Nephrol., 1981, **15**, 172.

OLSON J. L., RENNKE H. G., VENTACACHALAM M. A., *Alteration in the Change of the Size Selectivity Barrier of the Glomerular Filter in Aminonucleoside Nephrosis*, Lab. Invest., 1981, **144**, 271.

POWELL H. R., *Relationship between Proteinuria and Epithelial Cell Changes in Minimal Lesion Glomerulopathy*, Nephron, 1976, **16**, 310.

PRASAD D. R., ZIMMERMANN S. W., BURKHOLDER R. M., *Immunohistologic Features of Minimal Change Nephrotic Syndrome*, Archs. Path. Lab. Med., 1977, **101**, 345.

RENNKE H. G., ROSS P. C., WALL S. G., *Drug-Induced Interstitial Nephrotics and Heavy Glomerular Proteinuria*, New Engl. J. Med., 1980, **302**, 691.

RENNKE H. G., OLSON J. L., VENKATACHALAM, M. A., *Glomerular Filtration of Macromolecules : Normal Mechanisms ans the Pathogenesis of Proteinuria*, Contributions to Nephrology, 1981, **24**, 30.

ROSENKRANZ A., THALER H., WEISSENBACKER G., *Biochemische funktionelle und morphologische Untersuchungen beim nephrotischen Syndrom in Kindersalter*, Wien Zeitschr. Inn. Med., 1966, **47**, 7.

SCHIFFER M. S., MICHAEL A. F., KIM Y., FISH A. T. *Distribution of Glomerular Basement Membrane Antigens in Diseased Human Kidneys*, Lab. Invest., 1981, **44**, 234.

SCULLY R. E., MARK E. J., McNELLY B. U., *Minimal-Change Disease with Nephrotic Syndrome*, N. Engl. J., 1982, **306**, 221.

SCHULTE-WISSERMAN H., LEMMEL E., REITZ M. et al., *Nephrotic Syndrome of Childhood and Disorder of T-Cell Function*, Eur. J. Pediatr., 1977, **124**, 121.

SEILER M. V., HOVER J. R., KRUEGER T. W., *Pathogenesis of Polycation-Induced Alterations („Fusion") of Glomerular Epithelium*, Lab. Invest., 1977, **36**, 48.

SHALHOUB R. J., *Pathogenesis of Lipoid Nephrosis. A Disorder of T-cell Function*, Lancet, 1974, **2**, 556.

SHERMAN R. L., SUSIN M., WEKSLER M. E., BECKER E. L., *Lipoid Nephrosis in Hodgkin's Disease*, Am. J. Med., 1972, **52**, 699.

SHINABERGER J. H., *Interstitial Nephritis*, în *The Kidney. Diagnosis and Management*, Bricker N. S., Kirschenbaum M. A. (eds.), Wiley Med. Publ., New York, 1984, p. 407.

SIEGEL N. J., GOLDBERG B., KRASSNER L. S., HAYSLETT J. P., *Long Term Follow-Up of Children with Steroid Responsive Nephrotic Syndrome*, J. Ped., 1972, **81**, 251.

SIEGEL N. J., GAUDIO K. M., KRASSNER L. S. et al., *Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children : Histopathology and Relapses After Cyclophosphamide Treatment*, Kidney Int., 1981, **19**, 454.

SOVEL A. T., BRANELLEC A. I., BLANC C. N., LAGRUE G. A., *Physicochochemical Characterization of a Vascular Permeability Factor Produced by Con-A Stimulated Human Lymphocytes*, J. Immun., 1977, **119**, 1230.

SOBEL A., INTRATOR L., LAGRUE G., *Serum Immunoglobulins in Idiopathic Minimal Change Nephrotic Syndrome*, New Engl. J. Med., 1976, **294**, 50.

TBUBE A., BROWN Z., WILLIAMS D. G., *Impaired Lymphocyte and Supressor Cell Function in Minimal Change Nephropathy, Membraneous Nephropathy and Focal Glomerulosclerosis*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 176.

TAUBE D., WILLIAMS D. G., *Pathogenesis of Minimal Change Nephropathy*, in *The Nephrotic Syndrome*, Cameron J. S., Glassock R. J. (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 5, p. 193.

THOENES G. H., *Immunhistologische Befunde bei Minimaloeränderungen und fokal sklerosierender Glomerulopathie mit nephrotischen Syndrom*, Klin. Wschr., 1974, **52**, 371.

THOMSON P. D., BARRATT T. M., STOKES G. R. et al., *HLA Antigens and Atopic Features in Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome of Childhood*, Lancet, 1976, **2**, 765.

TROMPERTER R. S., BARRETT T. M., KAY R. et a.., *HLA Atopy and Cyclophosphamide in Childhood Nephrotic Syndrome*, Kidney Int., 1980, **17**, 113.

WEHNER H., OSWALD A., *Vergleichende histometrische Untersuchungen bei der minimal proliferierenden interkapillären Glomerulonephritis mit Minimalveränderungen und ohne nephrotischen Syndrom*, Klin. Wochenschrift, 1978, **56**, 1155.

WEIDLAND M. L., WAGONER R. D., HOLLEY K. E., *Renal Failure Associated with Fenoprofen*, Mayo Clin. Proc., 1980, **55**, 103.

WHITE R. H. R., GLASGOW E. F., MILLS R. J., *Clinicopathological Study of Nephrotic Syndrome in Childhood*, Lancet, 1970, **1**, 1353.

WORLD M. J., *Variables Diseriminating between Cryptogenic Glomerular Lesions in Adults with the Nephrotic Syndrome*, Q. J. Med., 1976, **45**, 451.

ZEGUI P. et al., *The Nephrotic Syndrome in Adults Aged Over 60 : Etiology, Evolution and Treatment of 76 Cases*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 232.

9 Glomeruloscleroza focală

I. Romoșan

9.1. *Introducere*

Prima descriere a glomerulosclerozei focale (GSF) se datorează lui Fahr (1925). Ulterior, Rich (1957) și McGovern (1964) au observat la autopsia unor serii de copii cu nefroză lipoidică leziuni de scleroză glomerulară progresivă. Aceste alterații glomerulare se caracterizau prin depozite hialine focale, fără proliferare, situate mai ales juxtaglomerular și care în stadiile avansate se extindeau în zona corticală superficială. Ulterior, acest tip lezional a mai fost descris și la alte cazuri de copii și adulți prezentînd sindrom nefrotic sau proteinurie asimptomatică. GSF a fost descrisă și în sindromul nefrotic cu leziuni minime (SNLM) după mai mulți ani de evoluție a acestora (Parish, 1980 ; Tejani, 1983).

În ultimii ani, GSF a reprezentat una dintre glomerulopatiile relativ frecvent implicate în determinarea SN la copil și adult, avînd o prevalență de aproximativ 4% la copiii sub 4 ani și peste 15% la adolescenți și adulți (Glassock, 1980). După Beaufils și colab. (1978), GSF reprezintă 10% din toate nefropatiile glomerulare primitive.

Sinonimele utilizate pentru denumirea acestei entități anatomo-clinice sînt : glomerulonefrita focală sclerozantă (Habib și Gubler, 1973,) glomeruloscleroza focală, glomerulopatia sclerozantă focală cu hialinoză segmentală, glomeruloscleroza segmentală și focală și glomerulonefropatia sclerozantă (Hoyer, 1982).

Numeroși autori consideră GSF drept o variantă a SNLM (Berger, De Montera, Hinglais, 1966 ; Bohle și colab., 1974 ; Kleinknecht și Gubler, 1979), în timp ce alții o consideră drept o entitate separată (Habib, și Gubler, 1973 ; Hyman și Burkholder, 1973 ; Cameron, 1979). Controversele decurg probabil din discordanțele rezultatelor biopsiei renale, esențială pentru diagnostic. Astfel, în stadiul incipient al GSF, tabloul clinic este similar cu cel al SNLM, glomerulii afectați fiind cei juxtaglomerulari profunzi, biopsia putînd recolta doar țesut din corticala superficială, cu glomeruli optic normali sau prezentînd leziuni minime (Glasgow și White, 1971 ; Kashgarian și colab., 1974 ; Ito și colab., 1984). Alte argumente în favoarea GSF ca entitate aparte sînt : proteinuria neselectivă de la debut, apariția frecventă a hematuriei și hipertensiunii arteriale, răspunsul tera-

peutic slab la corticoizi şi/sau imunosupresoare, lipsa remisiunii spontane a SN şi tendinţa de evoluţia spre insuficienţă renală (Hyman şi Burkholder, 1973 ; Hewman şi colab., 1976 ; Zucchelli şi colab., 1983).

9.2. *Morfopatologie*

Leziunile glomerulare apar numai la o parte din populaţia glomerulară (leziuni f o c a l e), interesînd de la 15 — 20% pînă la 30 — 40% din glomeruli, în glomerulii afectaţi leziunile fiind distribuite doar la nivelul anumitor segmente (leziuni s e g m e n t a r e). Restul glomerulilor sînt de aspect normal în microscopia optică.

În m i c r o s c o p i a o p t i c ă , leziunile de GSF se caracterizează prin prezenţa, de obicei în hilul glomerular, a unor depozite hialine, într-o porţiune iniţial mezangială (Ito şi colab., 1984), apoi periferică a unor glomeruli. Substanţa anormală este eozinofilă, refractilă, sticloasă, amorfă şi PAS-pozitivă. În stadiile avansate se remarcă hipertrofie şi proliferare mezangială, cu prezenţa unui material fibrilar PAS-pozitiv, mai bine evidenţiabil prin impregnare argenitică. Aceste leziuni duc la obliterarea ghemului capilar glomerular şi la coalescenţa neregulată a anselor capilare de capsula Bowman (Rossmann şi colab., 1973) (fig. 9.1.) Restul glomerulului afectat, ca şi restul glomerulilor sînt de aspect normal.

În fig. 9.2. este prezentat sinoptic tabloul histologic al SN din GSF (după Halevy şi Hayslett, 1986).

Leziunile glomerulare sînt de obicei asociate cu atrofie tubulară şi fibroză interstiţială de intensităţi variabile (fig. 9.3. şi 9.4).

Leziunile vasculare sînt situate la nivelul arterelor mici şi arteriolelor, intensitatea lor fiind dependentă de vîrstă şi de prezenţa sau durata anterioară a hipertensiunii arteriale.

Leziuni similare celor din GSF au mai fost descrise în numeroase alte condiţii clinice asociate cu proteinurie : boala Alport, boala Berger (nefropatia cu IgA), nefropatia drepanocitară, obezitatea monstruoasă, agenezia renală unilaterală, nefropatia prin analgetice, nefroangioscleroza, nefropatia de reflux şi pielonefrita cronică. Diagnosticul diferenţial histologic se realizează pe baza faptului că în GSF există o coalescenţă difuză a proceselor podocitare ale celulelor spiteliale (Halevy şi Hayslett, 1986).

Criteriile histologice diferenţiale ale GSF de SNLM sînt prezentate în tabelul nr. 9.1.

Tabelul nr. 9.1

Clasificarea nefrozei lipoidice (după Churg şi Sobin, 1982)

Clasificarea histologică	Microscopia optică	Microscopia electronică	Microscopia în imunofluorescenţă
Hialinoză şi scleroză segmentală şi focală	Hialinoză şi scleroză focală şi segmentală asociate uneori cu : — hipercelularitate mezangială uşoară sau moderată	Pierderea sau coalescenţa proceseor podocitare	Prezenţa de IgM şi C_3 în ariile sclerotice şi uneori în mezangiu

	— atrofie tubulară — fibroză și infiltrat inflamator interstițial		
Leziuni minime	Modificări minime ale celulelor epiteliale asociate uneori cu : — hipercelularitate mezangială (trei celule/arie) — lărgirea spațiului mezangial (dublu față de normal) — ocazional rupturi, neregularități sau îngroșări ale MBG — creșterea grosimii MBG (dublu față de normal)	Pierderea sau coalescența epiteliului proceselor podocitare	Negativă sau ±IgM, IgG

Deoarece procesul patologic în GSF afectează în primul rînd mezangiul și MBG, leziunile sînt mai ușor de apreciat pe colorațiile care evidențiază aceste structuri (PAS sau impregnație argentică). Inițial, leziunile sînt situate la nivelul a 2—3 anse ale ghemului capilar glomerular. Leziunile pot apare oriunde în glomerul, dar au predilecție pentru polul vascular (Hyman și Burkholder, 1973). Hipertrofia matricii mezangiale se asociază cu deformarea sau colapsul MBG adiacente. Se remarcă o normosau hipercelularitate mezangială, deși colapsul capilarelor glomerulare poate da falsa impresie a unei hipercelularități, datorită concentrației de nuclei în zona colabată. În stadiile avansate, întregul glomerul este complet acelular și hialinizat (Habib și Gubler, 1973) (fig. 9.5 — 9.12). Este de menționat că la adult, chiar în mod normal, apar glomeruli hialinizați o dată cu înaintarea în vîrstă. Astfel, în jur de 40 de ani, aproximativ 10% din populația glomerulară prezintă scleroză globală. Această incidență crește progresiv cu înaintarea în vîrstă (Kappel și Olsen, 1980).

În imunofluorescență, leziunile segmentale hialine prezintă depozite de imunoglobuline (Vesosa și colab., 1975). Se evidențiază mai ales depozite granulare de IgM și C_3, cu o distribuție focal-segmentară mai frecvent la periferia ghemului capilar sau în mezangiu. Cea mai intensă localizare se remarcă la nivelul depozitelor hialine. Alteori, IgM prezintă o dispoziție fin granulară sau liniară la nivelul segmentelor afectate. În stadiile avansate, depunerile devin difuze. Rareori sînt observate depuneri de IgG, IgA, C_{1q} și fibrină (Thoenes, 1974). Deși depozitele de IgM nu sînt specifice GSF, fiind întîlnite și în glomeruloscleroza diabetică sau în alte glomerulonefrite cronice primitive, evidențierea lor permite diferențierea GSF de SNLM, în care nu apar de obicei depozite imune.

Microscopia electronică confirmă leziunile evidențiate în microscopia optică (leziunile MBG și colapsul cpilar), dar relevă în plus o distribuție mai difuză a afectării glomerulare decît apare în microscopia optică. Se observă o fuziune severă și dezlipirea proceselor podocitare, cu vacuolizări și incluzii hialine la nivelul citoplasmei podocitare din segmentele glomerulare afectate. Celulele endoteliale sînt tumefiate și hiperplaziate, realizînd obstrucția ghemului capilar. La periferia gemului capilar

Fig. 9.1. — Infiltrat inflamator de tip limfocitar difuz și nodular. În *stînga sus* — glomeruloscleroză centripetă incipientă (simfiza parțială a glomerulului cu capsula Bowman). Invadarea tubilor contorți de către infiltratul inflamator.

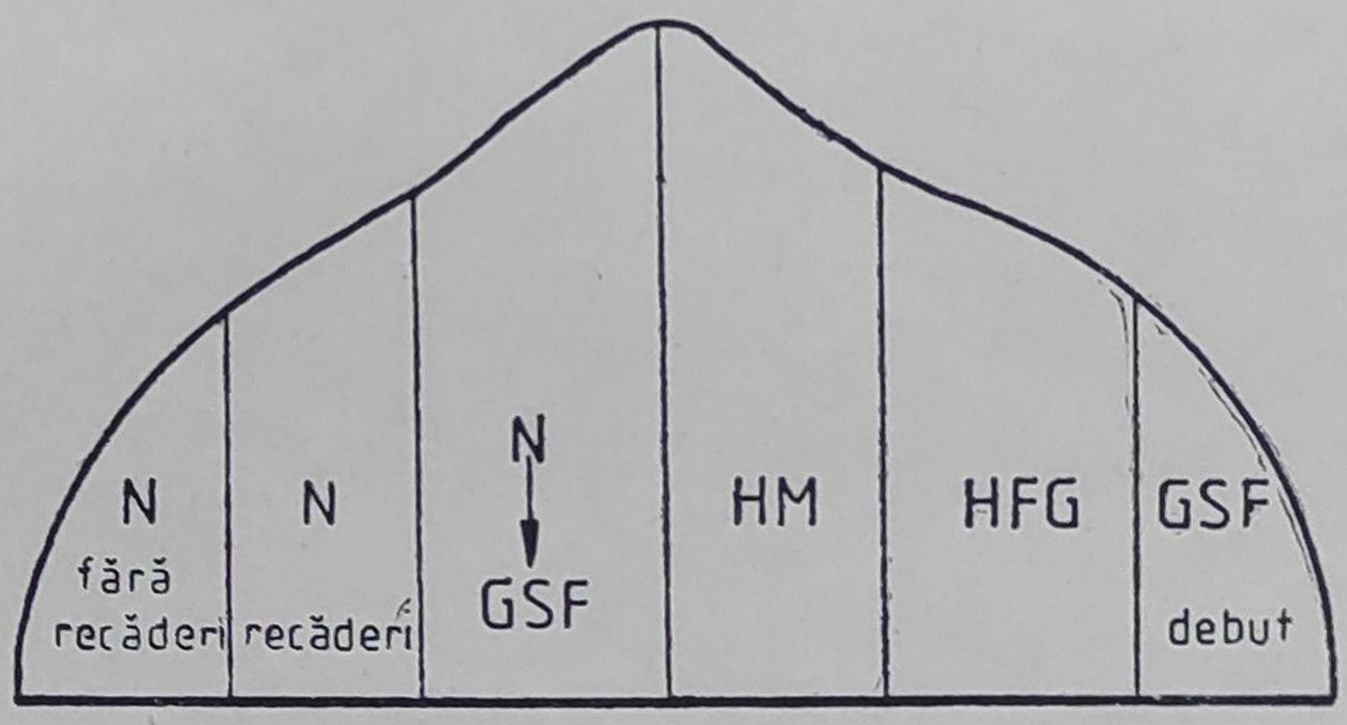


Fig. 9.2. — Tabloul histologic al sindromului nefrotic din glomeruloscleroza focală : N = histologie glomerulară normală. GSF = glomeruloscleroză focală. HM = hipercelularitate mezangială, cu sau fără creșterea matricii mezangiale. HFG = = hialinoză focală glomerulară.

Fig. 9.3. — Glomerulonefrită sclerozantă. Glomerulii parţial (a) sau total sclerozaţi (b), alături de alţii relativ indemni, hipertrofiaţi (c). Scleroză interstiţială(d).

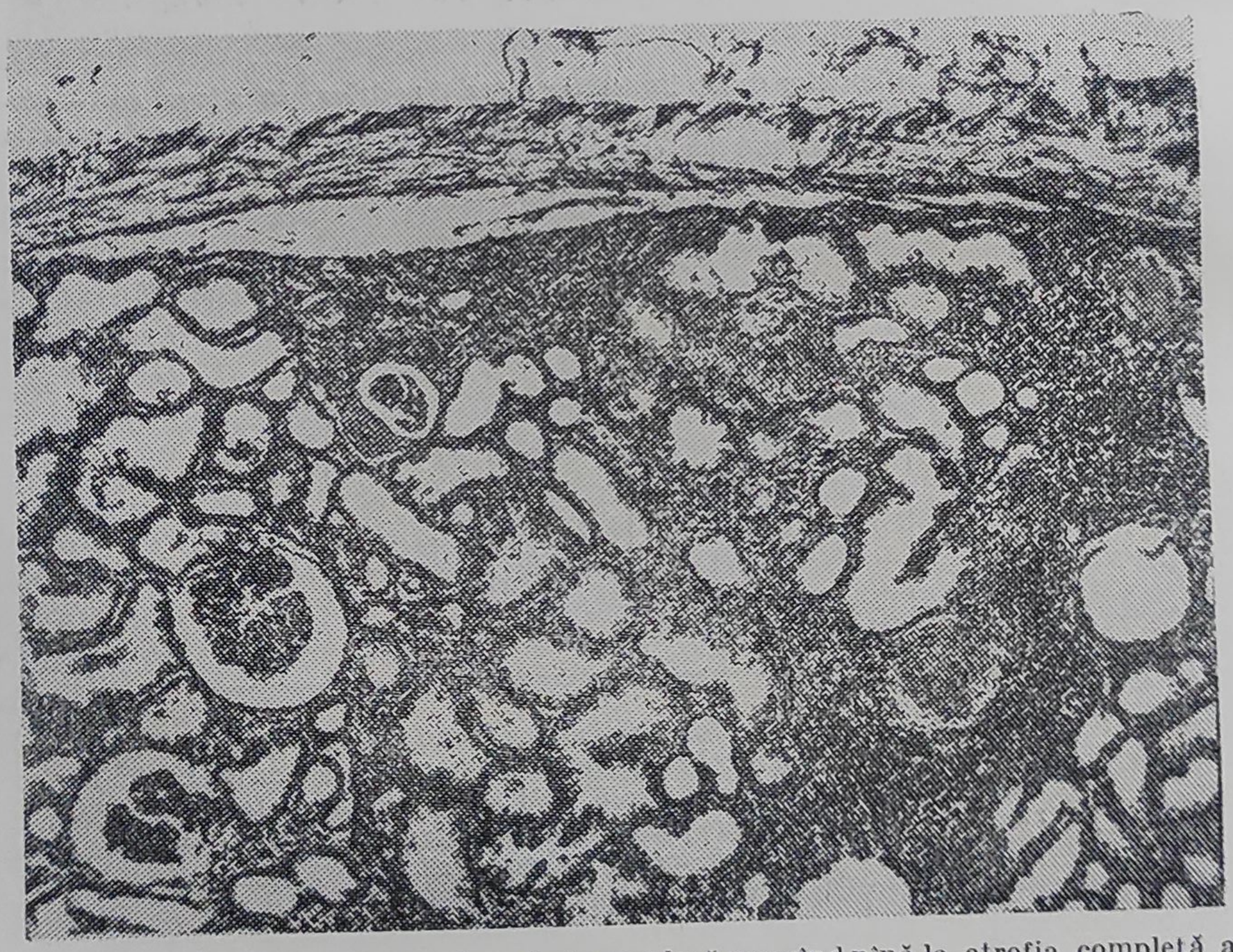


Fig. 9.4. — Diverse grade de scleroză glomerulară mergînd pînă la atrofia completă a glomerulilor. Dilataţia chistică a tubilor contorţi.

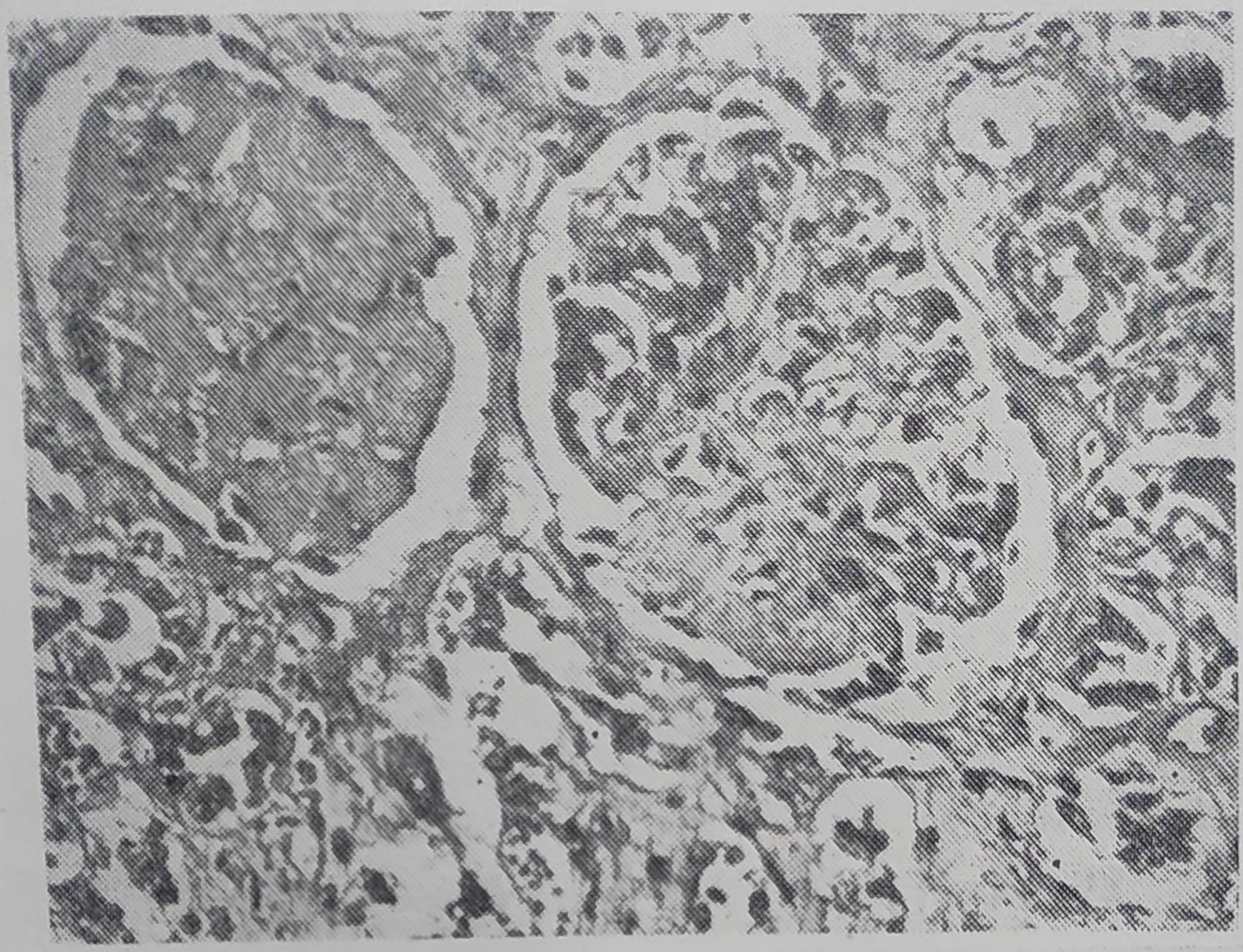


Fig. 9.5. — Glomerulonefrită cu hialinoză segmentală *(dreapta)* și un glomerul complet hialinizat *(stinga)*.

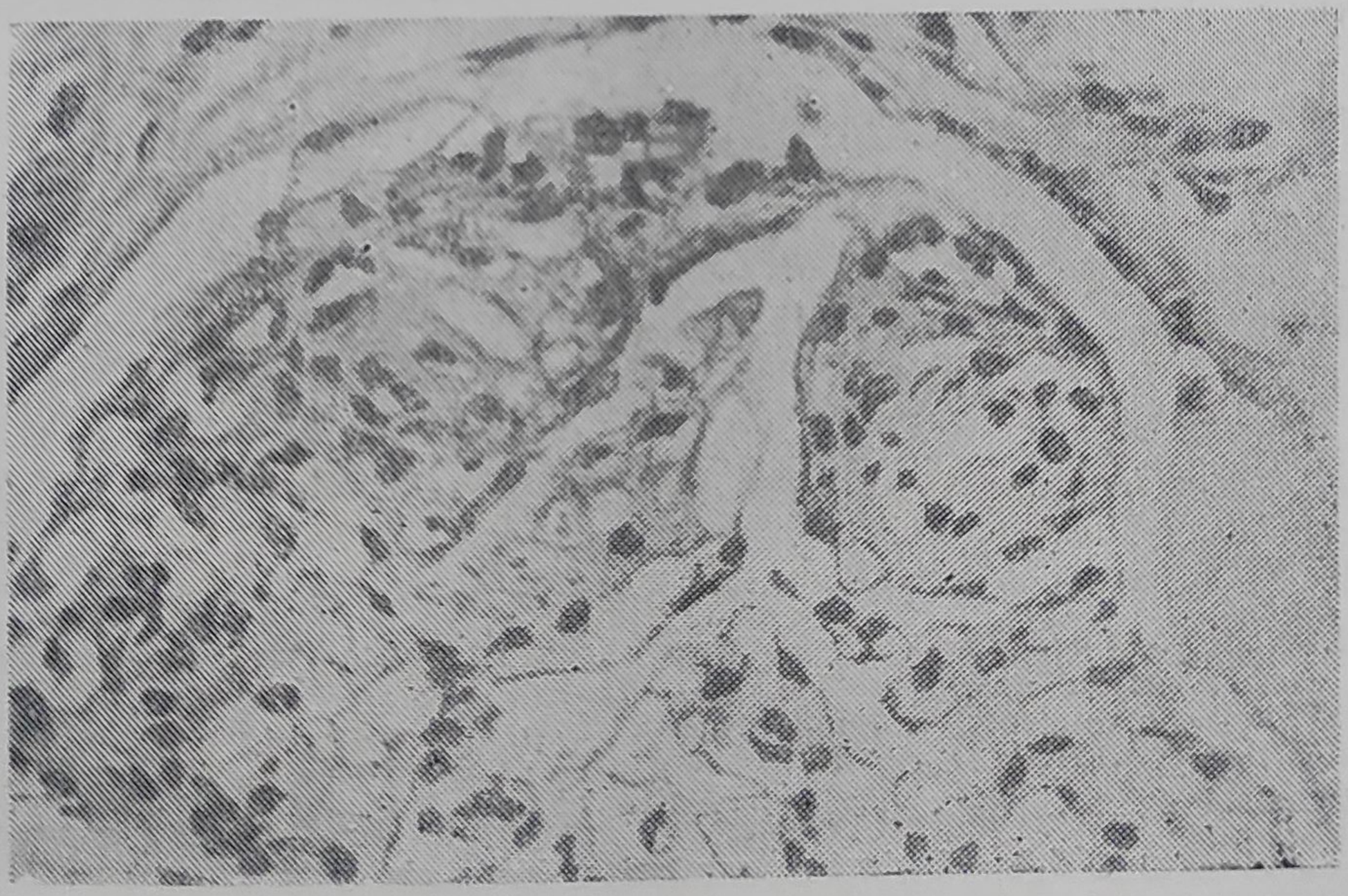


Fig. 9.6. — Glomerulonefrită cu hialinizări segmentale.

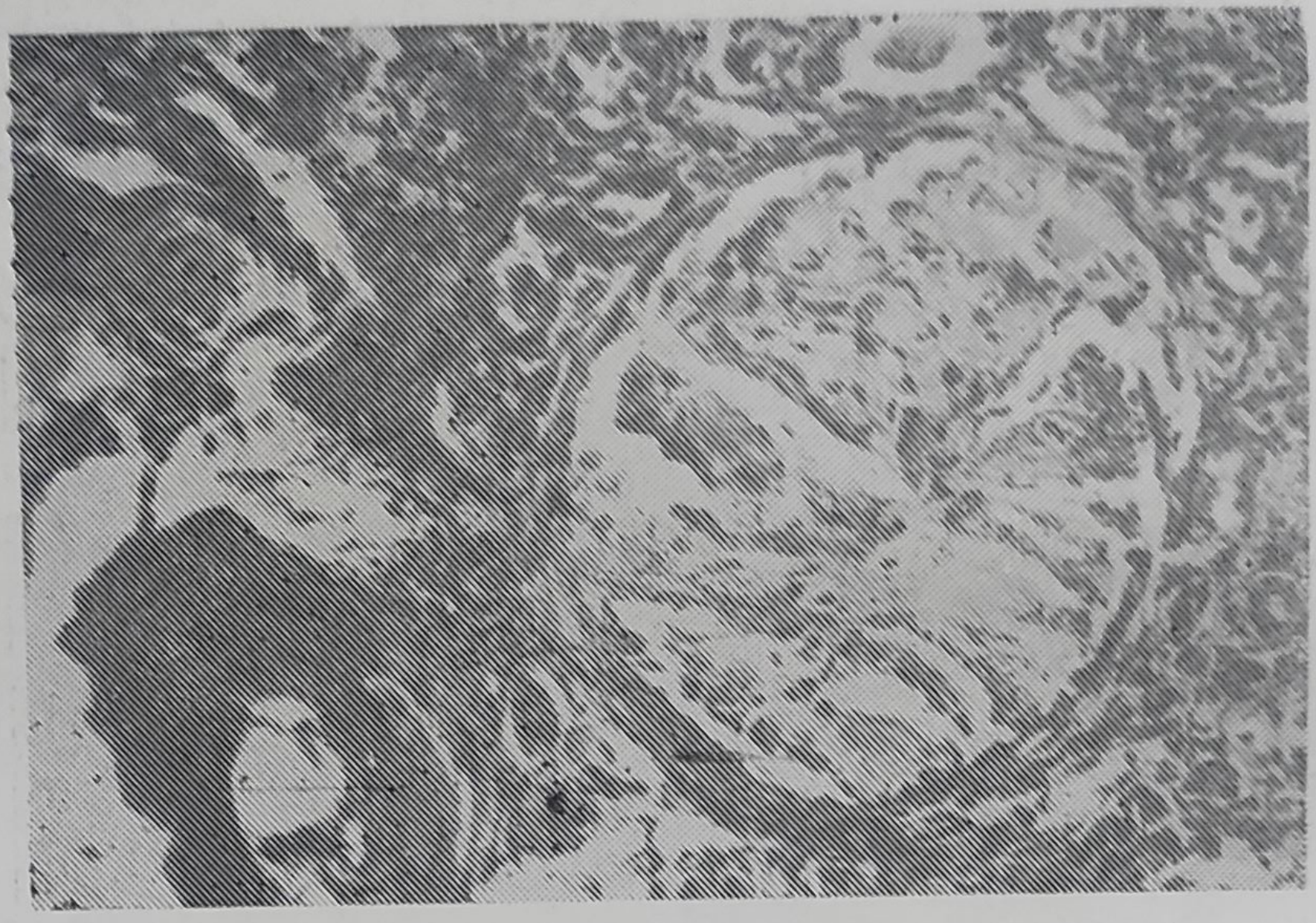


Fig. 9.7. — Glomerulonefrită cu hialinizări focale şi segmentale.

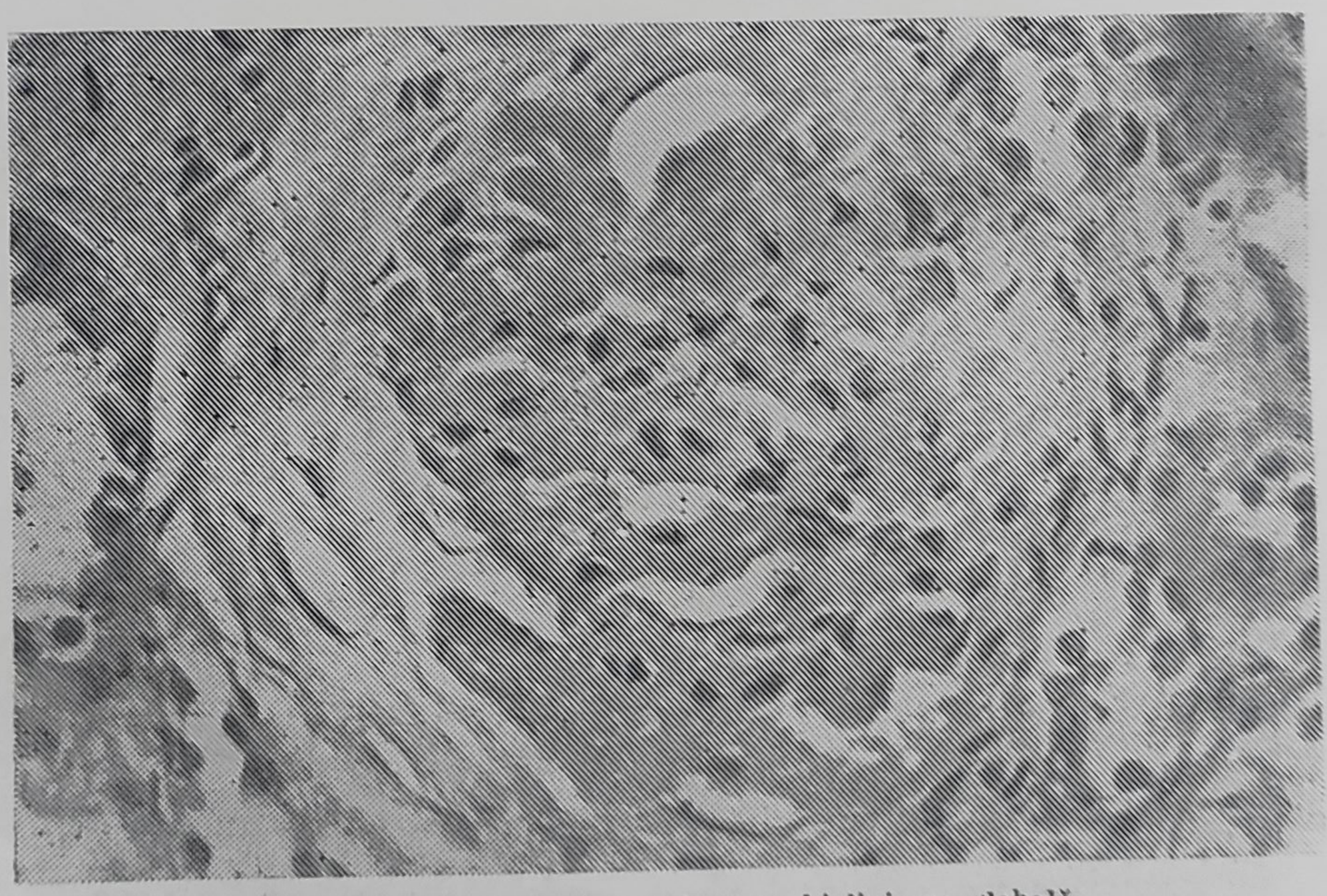


Fig. 9.8. — Leziuni glomerulare cu hialinizare globală.

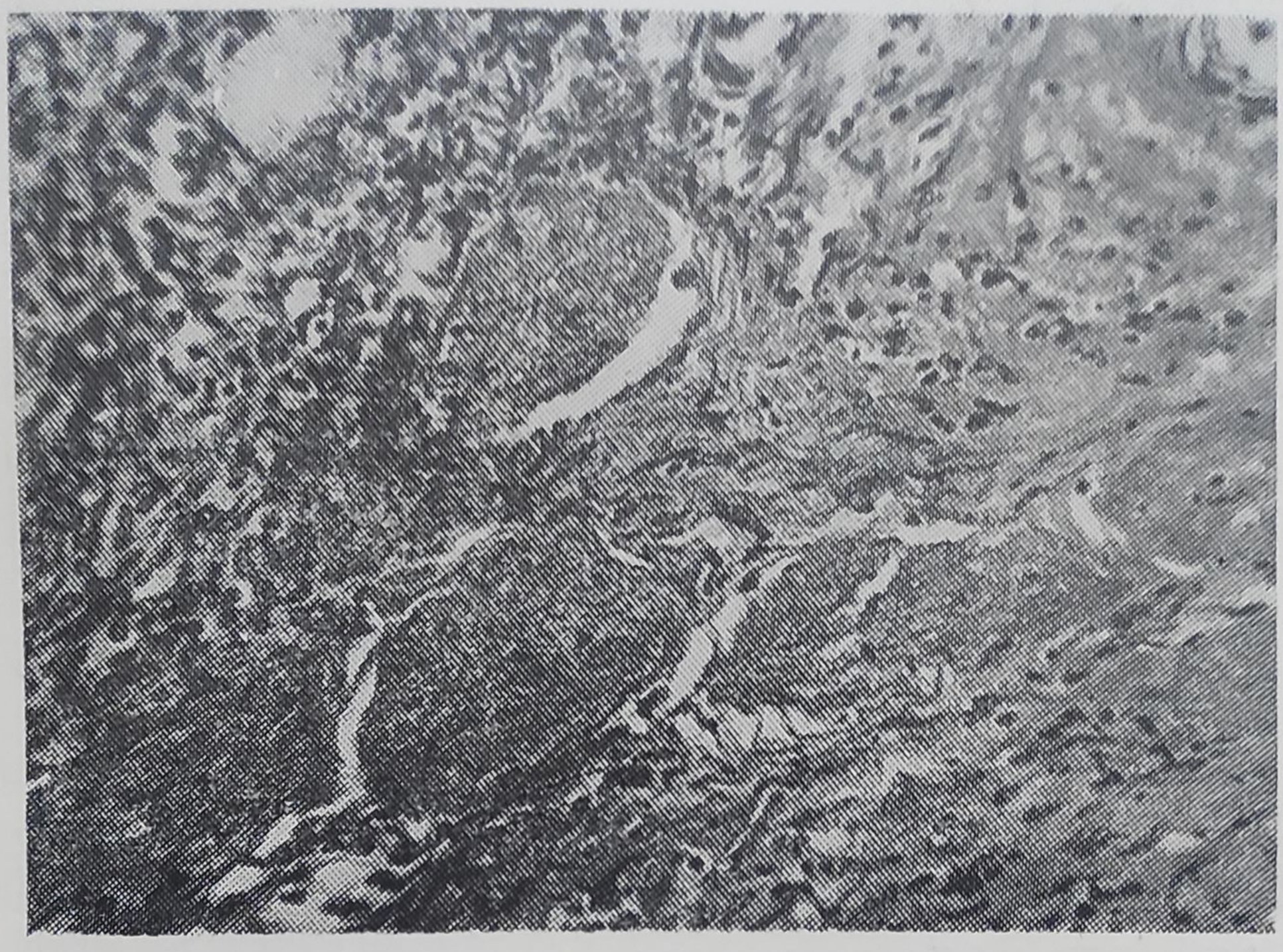


Fig. 9.9. — Infiltrat inflamator de tip limfoblastic în jurul a doi glomeruli care au suferit un proces de scleroză totală. Marcată scleroză interstiţială, cu dispariţia aspectului de parenchim renal.

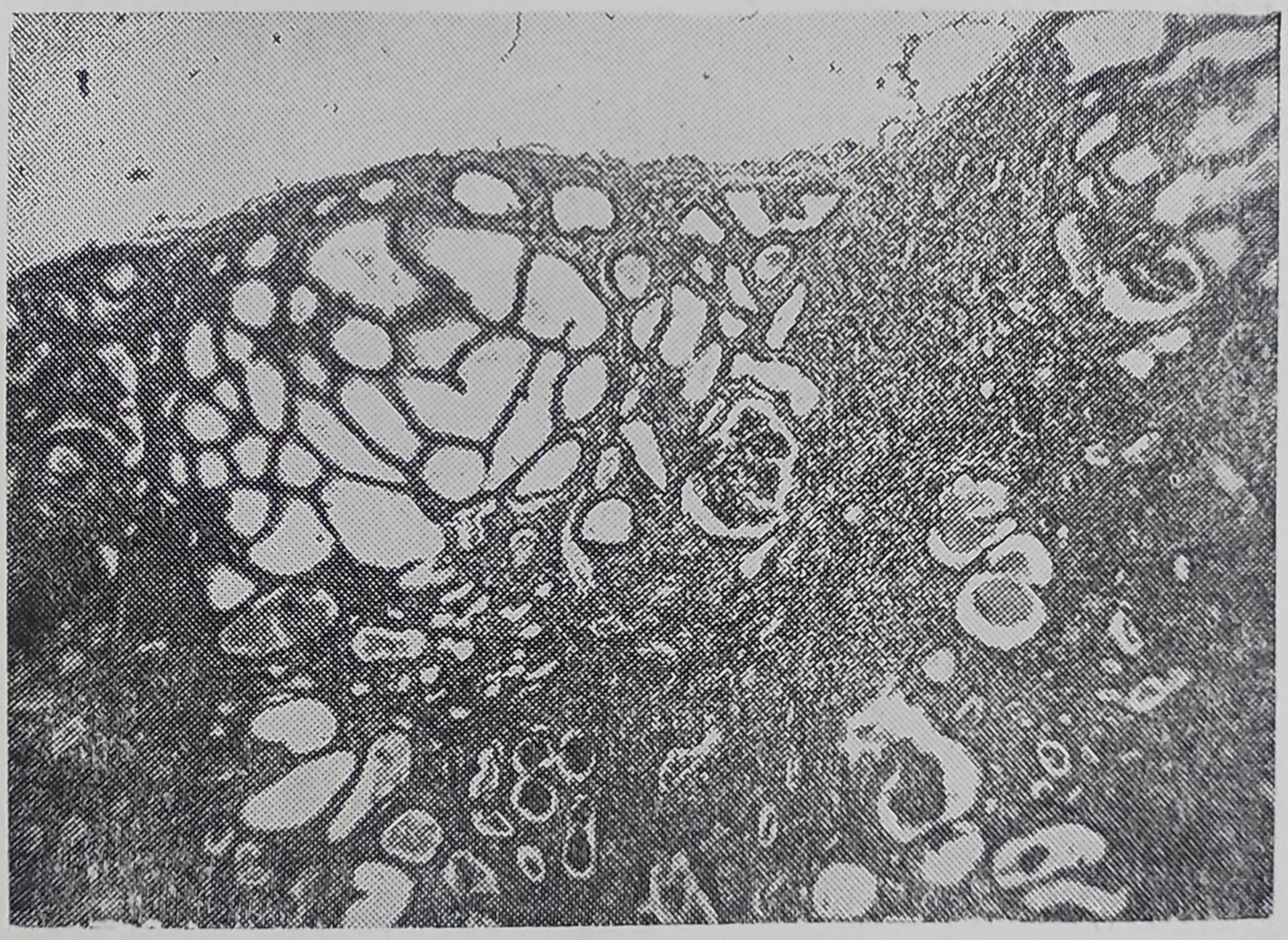


Fig. 9.10.— Alternanţa formelor de scleroză interstiţială cu atrofie tubulară şi zone cu dilataţie tubulară chistică. Infiltrat inflamator interstiţial difuz.

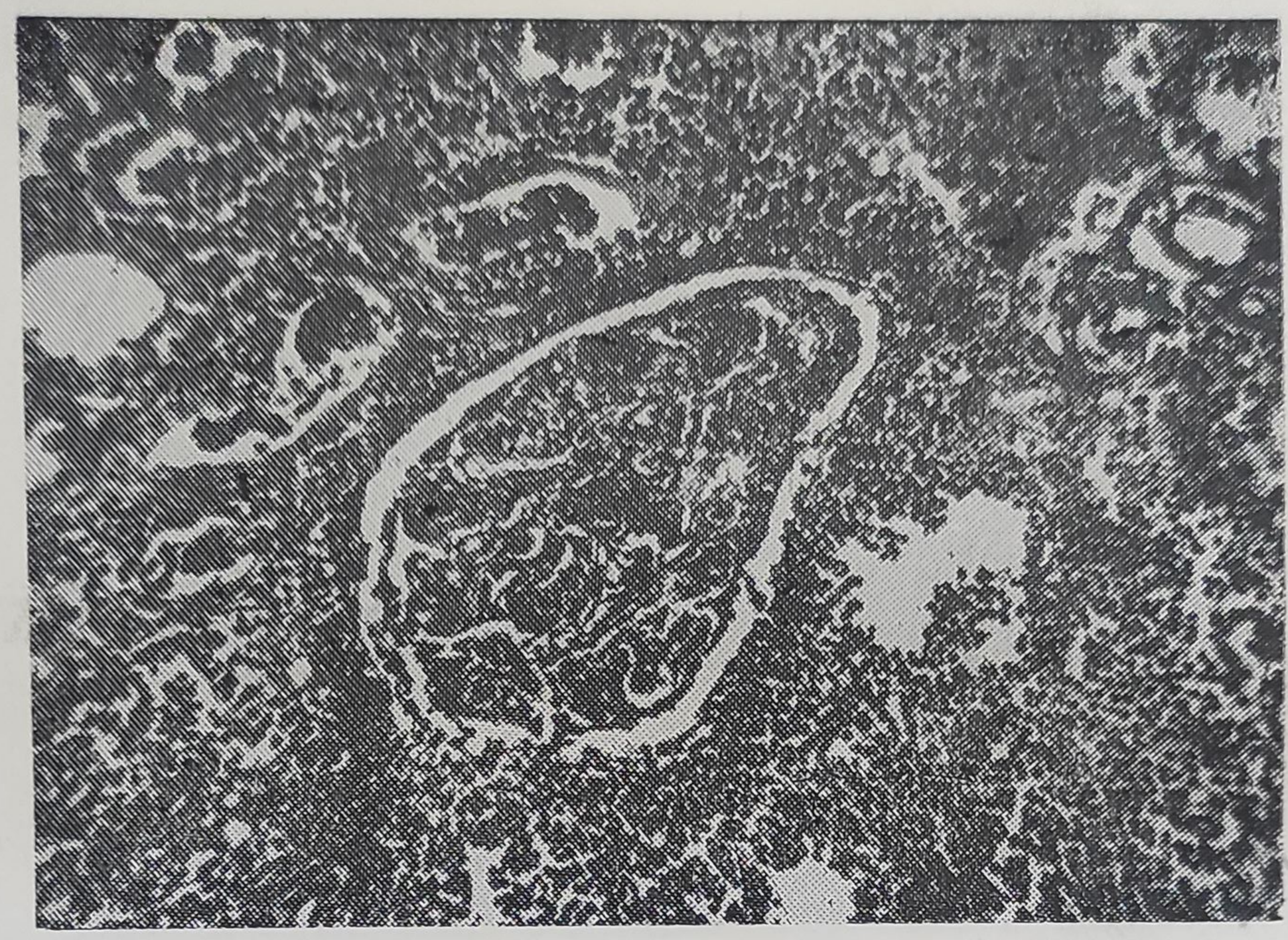


Fig. 9.11. — Infiltrat inflamator interstiţial și intratubular. Scleroză glomerulară centripetă.

Fig. 9.12. — Glomeruli complet hialinizaţi, înglobaţi într-o masă inflamatorie difuză și nodulară, cu tendinţă la necroză și ramoliţie. Scleroză hiperplastică a unui vas mare.

apar depozite gigante subendoteliale sau intramembranoase. MBG este normală sau apare îngroșată, iar matricea mezangială poate fi hipertrofiată. Se observă în plus o transformare a microvililor, cu formarea unor microvili mici și subțiri de-a lungul membranei celulelor epiteliale (Velosa și colab., 1975).

9.3. *Patogeneza*

Patogeneza glomerulosclerozei nu este bine precizată. Depozitele de la nivelul leziunilor sclerohialine ar putea fi rezultatul unei absorbții nespecifice de macromolecule circulante, fără intervenția unor reacții imune. S-a demonstrat că proteinuria precede dezvoltarea hialinozei segmentare și focale, care ar fi deci consecința și nu cauza proteinuriei sau a unui SN. Deși, datorită prezenței de IgM și C_3 la nivelul glomerulilor, ar putea fi implicat și un mecanism patogenetic imun umoral (Andres și colab., 1966 ; Jenis și colab., 1974), localizarea depozitelor nu are asemănări cu alte glomerulonefrite mediate imunologic. Cu toate că s-au găsit complexe imune în serul pacienților cu GSF, rolul acestora rămîne încă neprecizat (Ellis și colab., 1978 ; Schqeneman și colab., 1978 ; Arbus și colab., 1982).

Alți autori au sugerat faptul că hiperfiltrarea sau creșterea filtrării proteinelor plasmatice sau a altor solviți plasmatici sînt direct legate de dezvoltarea și/sau progresiunea GSF. Astfel, glomerulii juxtaglomerulari prezintă o rată de filtrație mai crescută și au posibilități de autoreglare mai redusă decît glomerulii corticali superficiali, fiind astfel mai susceptibili la leziuni sclerotice (Eleman și Arends, 1975 ; Hostetter și colab., 1982 ; Halevy și Hayslett, 1986).

Ar mai interveni patogenetic și unele tulburări ale funcției celulelor T supresoare (Taube și colab., 1984), încărcarea mezangială cu substanțe toxice și/sau complexe imune și scăderea capacității de epurare în anumite zone ale mezangiului (Couser și Stilnant, 1975 ; Grand și colab., 1982).

Leziunile de GSF nu sînt întotdeauna progresive. În acest sens s-a arătat, că, în unele cazuri de GSF demonstrate histologic, funcția renală a rămas în limite normale mulți ani după precizarea diagnosticului (Mongeau și colab., 1981 ; Tejani și colab., 1983).

9.4. *Tabloul clinic*

Glomeruloscleroza focală poate apare practic la orice vîrstă. Se estimează că 4 — 14% din copiii cu SN prezintă GSF, mai ales între 7 — 16 ani (Habib, 1973 ; Glassock, 1980). La adult, incidența nu este bine precizată, însă pare să fie mai frecventă între 30 — 40 de ani (Cameron, 1979), afectînd mai ales bărbații (Velosa și colab., 1975).

Debutul clinic al GSF se caracterizează de obicei prin sindrom nefrotic sau proteinurie persistentă (Jeker, 1975). Hematuria este prezentă la 1/3 din copii, în timp ce HTA sau insuficiența renală în 10—30% din cazuri (Habib, 1973 ; Velosa și colab., 1975). Proteinuria este în mod obișnuit neselectivă, în contrast cu SNLM. În funcție de vîrsta apariției, SN este mai frecvent la copii, în timp ce la adulți, hipertensiunea arterială și insuficiența renală au o incidență mai crescută (Cameron, 1979).

Unii pacienţi cu GSF pot prezenta defecte funcţionale tubulare proximale sau distale (glicozurie, aminoacidurie şi acidoză tubulară renală distală).

9.5. *Evoluţia şi prognosticul*

Pacienţii cu sindrom nefrotic şi GSF evoluează deseori spre insuficienţă renală, iar mijloacele terapeutice nu pot influenţa decît în mică măsură această evoluţie (Cameron şi colab., 1978 ; Schoeneman şi colab., 1978). În fapt, istoria naturală a GSF rămîne în parte neprecizată, deoarece de multe ori nu se cunoaşte intervalul dintre debutul bolii şi biopsia renală care precizează diagnosticul. Intensitatea proteinuriei poate oferi indicaţii prognostice utile. Astfel, deteriorarea funcţională renală apare mai ales cînd proteinuria este intensă şi persistentă (Velosa şi colab., 1983). Remisiunile terapeutice ale proteinuriei ar indica un prognostic mai bun (McEnery, şi Strife, 1982).

Prognosticul general rămîne însă nefavorabil, exitusul survenind în majoritatea cazurilor prin insuficienţă renală cronică terminală. La aproximativ 35% din bolnavi, mai ales la copii, evoluţia , deşi cronică, are perioade de activitate şi remisiune. Unii factori, cum sînt : vîrsta înaintată, hematuria persistentă, rezistenţa la corticoterapie la debutul bolii şi absenţa remisiunii SN, ca şi severitatea leziunilor histologice reprezintă elemente care în general, indică un prognostic mai rezervat. Perioada de supravieţuire este în medie de 74% la 5 ani, 50% la 10 ani şi 38% la 15 ani (Newman şi colab., 1976 ; Mongeau şi colab., 1981 ; Hoyer, 1982). Pierderea funcţiei renale apare în GSF mai rapid decît în orice altă boală renală (Cameron şi colab., 1978 ; Brown şi colab., 1978 ; Leumann, 1978 ; Arbus şi colab., 1982 ; Gretz şi colab., 1983 ; Claris-Appiani şi colab., 1986).

9.6. *Tratamentul*

Aplicarea corticoterapiei şi imunosupresoarelor în GSF nu a dat rezultate satisfăcătoare. Majoritatea cazurilor sînt corticorezistente de la debutul bolii, iar administrarea de diverse imunosupresoare (clorambucil, azatioprină, ciclofosfamidă) nu a dus la ameliorări decît la unele cazuri, greu de diferenţiat de eventualele remisiuni spontane (Habib şi Gubler, 1973 ; Cameron, 1979, Glassock, 1980 ; Mongeau şi colab., 1981 ; Zosin şi colab., 1981 ; Arbus şi colab., 1982 ; Teyani şi colab., 1983 ; Geary şi colab., 1983 ; Gearyşi colab., 1984). Au fost de asemenea utilizate, însă fără succes, indometacina (Brown şi colab., 1978), anticoagulantele sau antitromboticele, singure sau în asociere cu corticosteroizii şi imunosupresoarele.

Tratamentul se bazează pe administrarea pentru scurt timp a unor doze mari de Prednison (1—1,5 mg/kg corp/zi, timp de 4 săptămîni) în cazurile cu SN fără insuficienţă renală, care poate duce la scăderea proteinuriei (Jenis şi colab., 1974 ; Schoeneman şi colab., 1978 ; Hoyer, 1982).

Deşi în prezent există o mare experienţă privind aplicarea transplantării renale în GSF, este bine cunoscută reapariţia GSF după transplantare

(Habib, 1973; Brown şi colab., 1978) în cîteva zile sau cîţiva ani, după severitatea iniţială a atingerii glomerulare şi histocompatibilitatea transplantului (Zimmermann, 1984). Se remarcă de obicei reapariţia sindromului nefrotic, iar la biopsia renală leziuni tipice de scleroză glomerulară focală (Ettenger şi colab., 1977; Malekzaden şi colab., 1979; Zimmermann 1980; Leumann şi colab., 1980; Pinto şi colab., 1981; Maizel şi colab., 1981).

Bibliografie

ANDERS G. A., ACCINI L., HSU K. et al., *Electron Microscopic Studies of Human Glomerulonephritis with Ferritin Conjugated Antibody*, J. Med., 1966, **123**, 399.

ARBUS G. S., POUCELL D., BACHEYE G. S., BAUMAL R., *Focal Segmental Glomerulosclerosis with Idiopathic Nephrotic Syndrome*, J. Pediat., 1982, **101**, 40.

BEAUFILS H., ALPHONSE J. C., GUEDON J., LEGRAINE M., *Focal Glomerulosclerosis : Natural History and Treatment*, Nephron, 1978, **21**, 75.

BERGER J., DeMONTERA H., HINGLAIS N., *Comment évoluent les lesions rénales des malades atteints de syndrome néphrotiques*, Acta Nephrol. Hôp. Necker, Flammarion, Paris, 1966, 265.

BOHLE A., FISHBACH H., WEHNER H. et al.. *Minimal Change Lesion with Nephrotic Syndrome and Focal Glomerular Sclerosis*, Clin. Nephrol., 1974, **2**, 52.

BROWN C. B. et al., *Focal Segmental Glomerulosclerosis with Rapid Decline in Renal Function*, Clin. Nephrol., 1978, **10**, 51.

CAMERON J. S., TURNER D. R., OGG C. S. et al. , *The Long Term Prognosis of Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis*, Clin. Nephrol., 1978, **10**, 213.

CAMERON J. S., *The Problem of Focal Segmental Glomerulosclerosis*, In *Progressive Glomerulonephritis*, Kincaid-Smith P., D'Apice A.J.F., Atkins R.C. (eds.), Edit. John Whiley New York, 1979, ch. 11, p. 209.

CHURG J., SOBIN L. H., *Renal Disease : Clasification and Atlas of Glomerular Disease*, Churg J. (ed.). Edit. Igaku-Shoin, Tokio p. 37.

CLARIS-APPIANI A., GALATO R., MARRA G. et al., *Prediction of the Progression of Renal Failure in Adult and in Pediatric Patients with Malignant Focal Glomerulosclerosis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 987.

COUSER W. G., STILMANT M. M., *Mesangial Lesions ans Glomerular Sclerosis in Aging Rat*, Lab. Invest., 1975, **33**, 491.

ELEMA J. D., ARENDS A., *Focal and Segmental Glomerular Hyalinosis and Sclerosis in the Rat*, Lab. Invest., 1975, **33**, 554.

ELLIS D., KAPUR S., ANTONOVYCH T. T. et al., *Focal Glomerulosclerosis in Children: Correlation of Histology with Prognosis*, J. Pediat., 1978, **93**, 762.

ETTENGER R. B., HEUSER E. T., MALEKZADEH, N. H., *Focal Glomerulosclerosis in Renal Allografts. Association with the Nephrotic Syndrome and Chronic Rejection*, Am. J. Dis. Child, 1977, **131**, 1347.

GEARY D. F., FARINE M., THORNER P., BAUMAL R., *Response to Cyclophosphamide in Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis : A Reappraisal*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 109.

GLASGOW E. F., WHITE R. H. R., „No so Minimal'', Nephron, 1971, **8**, 403.

GLASSOCK R. J., *Management of the Idiopathic Nephrotic Syndrome*, în *Contributions to Nephrology*, Edit. S. Karger, Basel, 1980, **23**, p. 158.

GRAND J., SHILTHUIS M. S., KOUDSTAAL J., ELEMA J. D., *Mesangial Function and Glomerular Sclerosis in Rat after Unilateral Nephrectomy*, Kidney Int., 1982, **22**, 338.

GRETZ N., MANZ F., STRAUCH M., *Predietibility of the Progression of Chronic Reanal Failure*, Kidney Int., 1983, **24**, 52.

HABIB R., *Focal Glomerular Sclerosis*, Kidney Int., 1973, **4**, 355.

HABIB R., GUBLER M. C., *Focal Sclerosing Glomerulonephritis*, în *Glomerulonephritis : Morphology, Natural History and Treatment*, Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Becker E. L., Edit. Wiley, New York, 1973, p. 263.

HALEVY J., HAYSLETT J. P., *Clinical Features and Course of Focal Glomerulosclerosis*, în : *The Progressive Nature of Renal Disease*, Mitch W. E., Brenner B. M., Stein J. H., (eds.), Churchill Livingstone, New York, 1986, p. 189.

HOSTETTER T. H., RENNKE H. C., BRENNER B. M., *Compensatory Renal Hemodynamic Injury : A Final Common Pathway of Residual Nephron Distruction*, Am. J. Kidney Dis., 1982, **1**, 310.

HOYER J. R., *Focal Segmental Glomerulosclerosis*, Semin. Nephrol., 1982, **2**, 253.

HYMAN L. R., BURKHOLDER P. M., *Focal Sclerosing Glomerulopathy with Segmental Hyalinosis. A Clinicopathologic Analysis*, Semin., Nephrol., 1973, **2**, 533.
HYMAN L. R., BURKHOLDER P. M., *Focal Sclerosing Gloemerulonephropathy with Segmenta Hyalionosis*, Lab. Invest., 1973, **28**, 533.
ITO H., YOSHIKAWA R., AOZAI F. et al., *Twenty-Seven Children with Focal Segmental Glomerulosclerosis : Correlation between the Segmental Location of he Glomerular Lesions and Prognosis*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 9.
JEKER B., *Les glomérulonéphrites focales primitives et secondaires*, Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 1975, **64**, 509.
JENIS E. H., TEICHMAN S., BRIGGS W. A., et al., Focal Glomerulosclerosis, Am. J. Med., 1974, **57**, 695.
KASHGARIAN M., HAYSLETT J. P., SIEGEL N. L., *Lipoid Nephrosis and Focal Sclerosis Distinct Entities or Spectrum of Disease*, Nephron, 1974, **13**, 105.
KAPPEL B., OLSEN S., *Cortical Ineterstitial Tissue and Sclerosed Glomeruli in the Normal Human Kidney* Related to Age and Sex, Virchow's Arch. (Pathol. Anat.), 1980, **387**, 271.
KLEINKNECHT C., GUBLER M. C., *Nephrosis*, In : *Nephrology*, Hamburger H., Crosnier J., Grünfeld J. P., Edit. Wiley-Flammarion, Paris, 1979, ch. 27, p. 433.
LEUMANN E. P., *Progression of Renal Insufficiency in Pediatric Patients, Estimation from Serum Creatinine*, Helv. Paediat. Acta, 1978, **33**, 25.
LEUMANN E. P., BRINER J., DONCKERWOLCKE R. A. M., *Recurrence of Focal Segmental Sclerosis in the Transplanted Kidney*, Nephron, 1980, **25**, 65.
MAIZEL S. E., SIBLEY R. K., HORSTMAN J. P., *Incidence and Significance of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Renal Allograft Recipients*, Transplantation, 1981, **32**, 512.
MALEKZADEH M. H., HEUSER E. T., ETTENGER R. B., *Focal Glomerulosclerosis and Renal Transplantation*, J. Pediat., 1979, **95**, 249.
McENERY P. T., STRIFE C. F., *Nephrotic Syndrome in Childhood : Management and Treatment in Patients with Minimal Change Disease, Mesangial Proliferation or Focal Glomerulosclerosis*, Pediat. Clin. North. Am., 1982, **29**, 875.
MONGEAU J. C., CORNEILLE L., ROBITAILLE P. et al. *Primary Nephrosis in Childhood Associated with Focal Glomerular Sclerosis. Is Long-Term Prognosis that Severe?* Kidney Int., 1981, **20**, 743.
NEWMAN W. J., TISHER C. C., McCOY R. C. et al., *Focal Glomerular Sclerosis : Contrasting Clinical Patterns in Children and Adults*, Medicine, 1976, **55**, 67.
PARRISH A., *Kidney Disease*, Medical Examination Publ. Co., New York, 2nd edition, 1980, 64.
PINTO J., LACERDA G., CAEMERON J. S., *Recurrence of Focal Glomerulosclerosis in Renal Allografts*, Transplantatio, 1981, **32**, 83.
ROSSMAN R., MATOUSOVIĆ K., KASLIK J., *Focal and Segmental Glomerulosclerosis associated with the Nephrotic Syndrome : Fine Structure, Pathogenetic Aspects and Clinical Significance*, Beitr. Path. Bd., 1973, **149**, 363.
SCHOENEMAN M. J., BENNETT B., GREIFER I., *The Natural History of Focal Segmental Glomerulosclerosis with and without Mesangial Hypercellularity in Children*, Clin. Nephrol. 1978, **9**, 45.
TAUBE D., BROWN Z., WILLIAMS D. G., *Impaired Lymphocyte and Suppressor Cell Function in Minimal Change Nephropathy, Membranous Nephropathy and Focal Glomerulosclerosis*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 176.
TEJANI A., NICASTRI A. D., SEN D. et al., *Long Term Evaluation of Children with Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerular Sclerosis*, Nephron, 1983, **25**, 225.
THOENES G. H., *Immunohistologische Befunde bei Minimalveränderungen und fokal sklerosierender Glomerulopathie mit nephrotischen Syndrom*, Klin. Wschr., 1974, **52**, 371.
VELOSA J. A., DONADIO J. V., HOLLEY K. E., *Focal Sclerosing Glomerulopathy. A Clinico-Pathologic Study*, Mayo Clin. Proc., 1975, **50**, 121.
VELOSA J. A., HOLLEY K. E., TORRES V. E., OFFORD K. P., *Significance of Proteinuria on the Outcome of Renal Function in Patients with Focal Segmental Glomerulo,-sclersosis*, Mayo Clin. Proc., 1983, **58**, 568.
ZIMMERMAN C. E., *Renal Transplantation for Focal Segmental Glomeruloselerosis*, Transplantation, 1980, **29**, 172.
ZIMMERMAN S. W., *Increased Urinary Protein Excretion in the Rat Produced by serum from a Patient with Recurrent Focal Glomerular Sclerosis after Renal Transplantation*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 32.
ZOSIN C., MĂNESCU N., GLUHOVSCHI G. et al., *Tratamentul medicamentos al nefropatiilor glomerulare cronice*, Timişoara Medicală, 1981, **26**, 25.
ZUCCHELLI, P. CAGNOLI L., CASANOVA S. et al., *Focal Glomeruloselerosis in Patients with Unilateral Nephrectomy* Kidney Int., 1983, **24**, 649.

10 Glomerulonefrita membranoasă

I. Romoşan

10.1. *Introducere*

Glomerulonefrita membranoasă (GM) sau nefropatia membranoasă este o entitate anatomoclinică definită pe baza aspectului histologic reprezentat de prezenţa unor depozite electronodense (conţinînd IgG $\pm$ C_3), epimembranoase (subepiteliale), aşezate de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare (MBS) şi caracterizată clinico-biologic prin proteinurie sau sindrom nefrotic (SN). GM a fost pentru prima dată descrisă de Bell (1929) şi Ellis (1942). În microscopia optică, depozitele din GM apar sub forma unei îngroşări difuze a pereţilor capilari (fig. 10.1 şi 10. 2).

Deşi GM este de obicei (în 85% din cazuri) de etiolocie necunoscută şi nu se pot depista decît în parte factorii favorizanţi (GM primitivă sau idiopatică), glomerulopatia se întîlneşte în cursul unor boli sistemice, cum sînt lupusul eritematios sistemic (LES), şi în asociere cu o mare varietate de infecţii,tumori, reacţii de hipersensibilizare ş.a. (GM secundară) (tabelul nr. 10.1).

10.2. *Incidenţă*

Glomerulonefrita membranoasă reprezintă 10—15% din nefropatiile glomerulare primitive, fiind cauza SN primitive la adulţi în 17 — 52% din cazuri (Cameron, 1968; Black şi colab., 1970) şi 1 — 9% din copii (Habib şi colab., 1978; Mallick şi colab., 1983).

GM poate apare la orice vîrstă, dar mai ales între 28 — 50 de ani, în medie la 39 de ani (Early şi Forland, 1979), afectînd predominant sexul masculin (2,4 : 1) (Row şi colab., 1975; Noel şi colab., 1979; Gärtner, 1980; Ramzy şi colab., 1981).

10.3. *Morfopatologie*

Glomerulonefrita membranoasă se caracterizează histologic printr-o îngroşare difuză a pereţilor capilari datorată unor depozite dense situate iniţial extramembranos (subepitalial), de obicei fără proliferare endoteliomezangială. În stadiile avansate, pereţii capilari sînt mult îngroşaţi şi apare hialinoza glomerulară.

M a c r o s c o p i c , rinichii sînt măriţi de volum şi palizi în stadiul nefrotic şi atrofiaţi în stadiul uremic, deşi, în unele cazuri cu insuficienţă renală avansată, rinichii pot fi doar uşor reduşi de volum, cu suprafaţă palidă şi fin granulară (Heptinstall, 1974).

În m i c r o s c o p i a o p t i c ă , glomerulii apar uşor măriţi de volum, cu o îngroşare regulată şi difuză a membranei bazale capilare. Pe impregnarea argentică sau pe coloraţii de tip tricrom se poate observa un contur neregulat al stratului extern al membranei bazale, care apare îngroşată datorită unor depozite neargirofile situate între expansiunile argirofile ale *laminei densa*, oferind un aspect striat caracteristic (Pollak şi colab., 1968 ; Churg şi Sobin, 1982) (fig. 10.3, 10.4 şi 10.5).

Pe măsură ce boala progresează, depozitele cresc în volum, iar îngroşarea membranei bazale devine tot mai pronunţată (fig. 10.6 şi 10.7). Pe coloraţia hematoxilină—eozină, depozitele apar uşor eozinofile, greu de deosebit de alte componente ale peretelui capilar. Mezangiul nu este de obicei afectat. Totuşi, în unele cazuri se pot remarca hipercelularitate mezangială sau scleroză segmentală (Portch şi Williams, 1973 ; Honig, 1980). În rare cazuri pot apare proliferare extracapilară şi formare de semilune (Hill şi colab., 1978).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă se găsesc la nivelul membranei bazale depozite granulare fine de IgG şi C_3, care corespund depozitelor osmiofile vizibile în microscopia electronică. Depozitele au în general un caracter difuz şi sînt distribuite de-a lungul întregului ghem capilar glomerular. Rareori apar depozite de IgA, IgM, C_{1q} sau C_4, iar ocazional depunerile de IgG sînt de tip pseudoliniar, deoarece sînt mici şi numeroase, fiind mai bine vizibile la examenul în imersie (McCluskey, 1983 ; Couser, 1985).

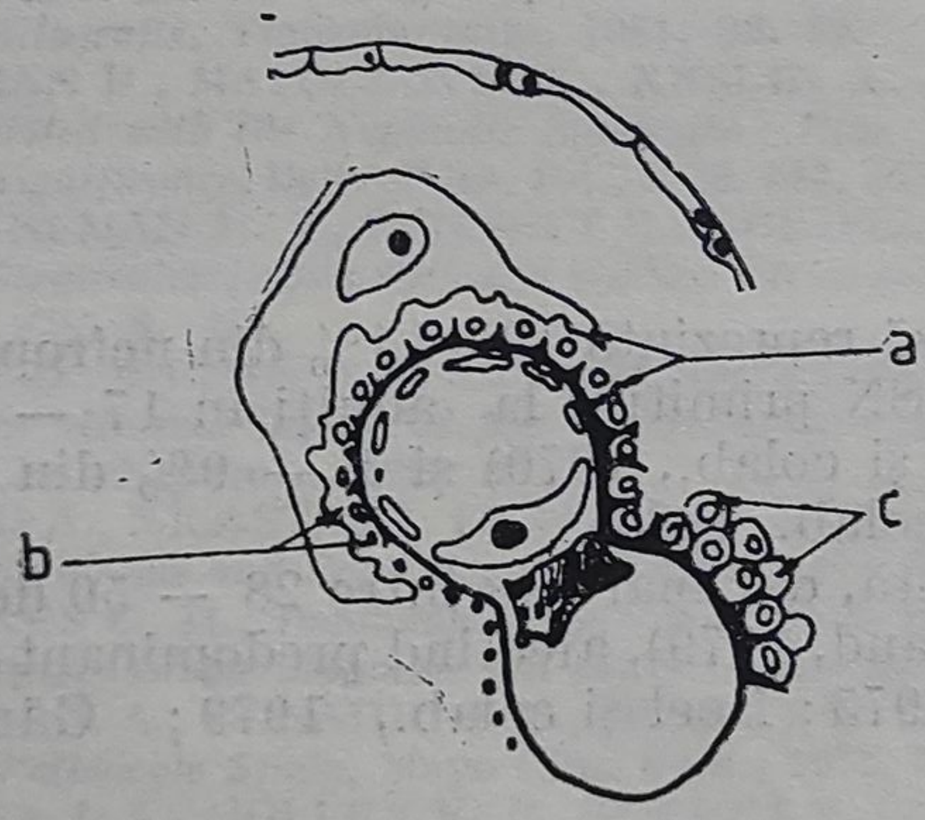
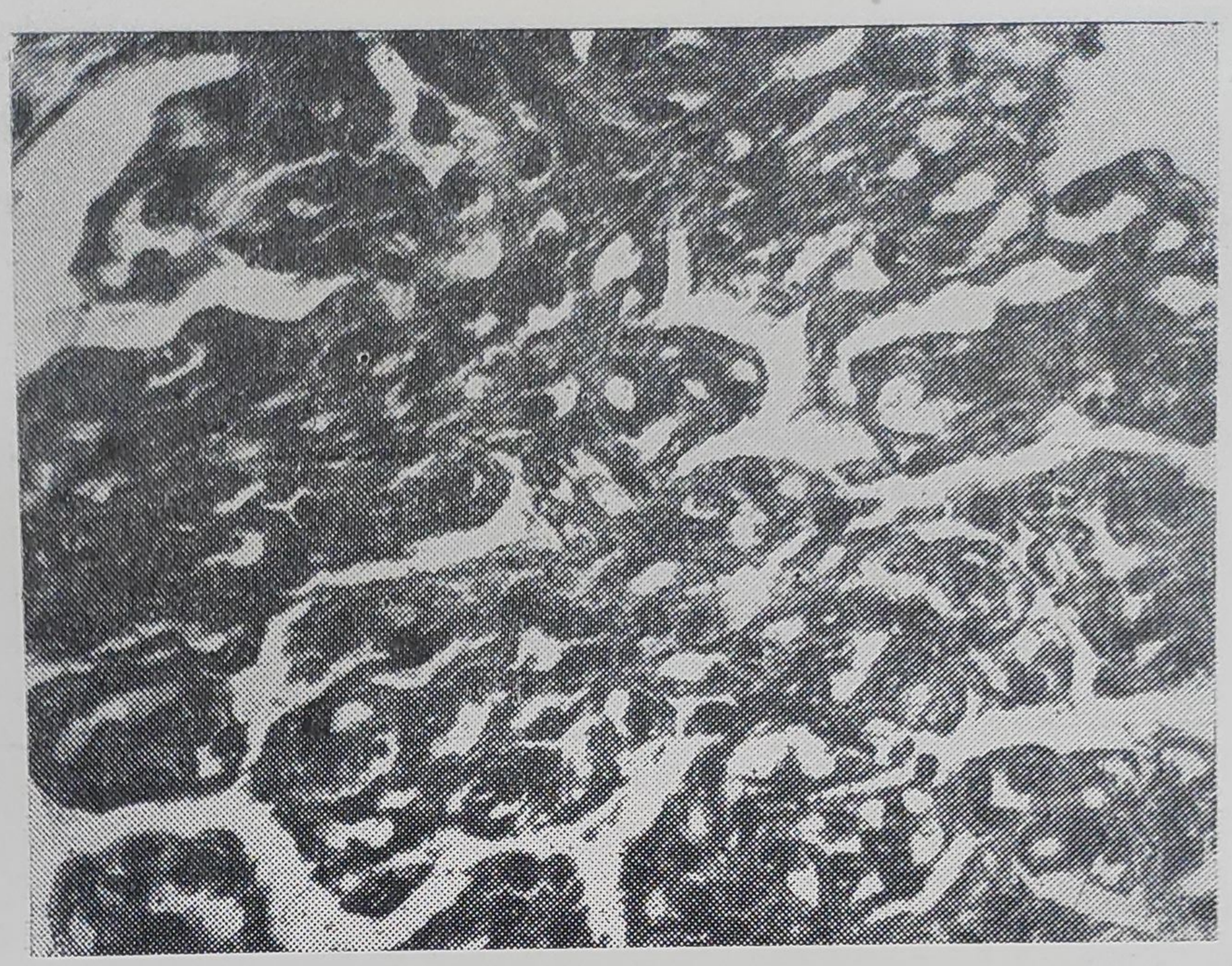
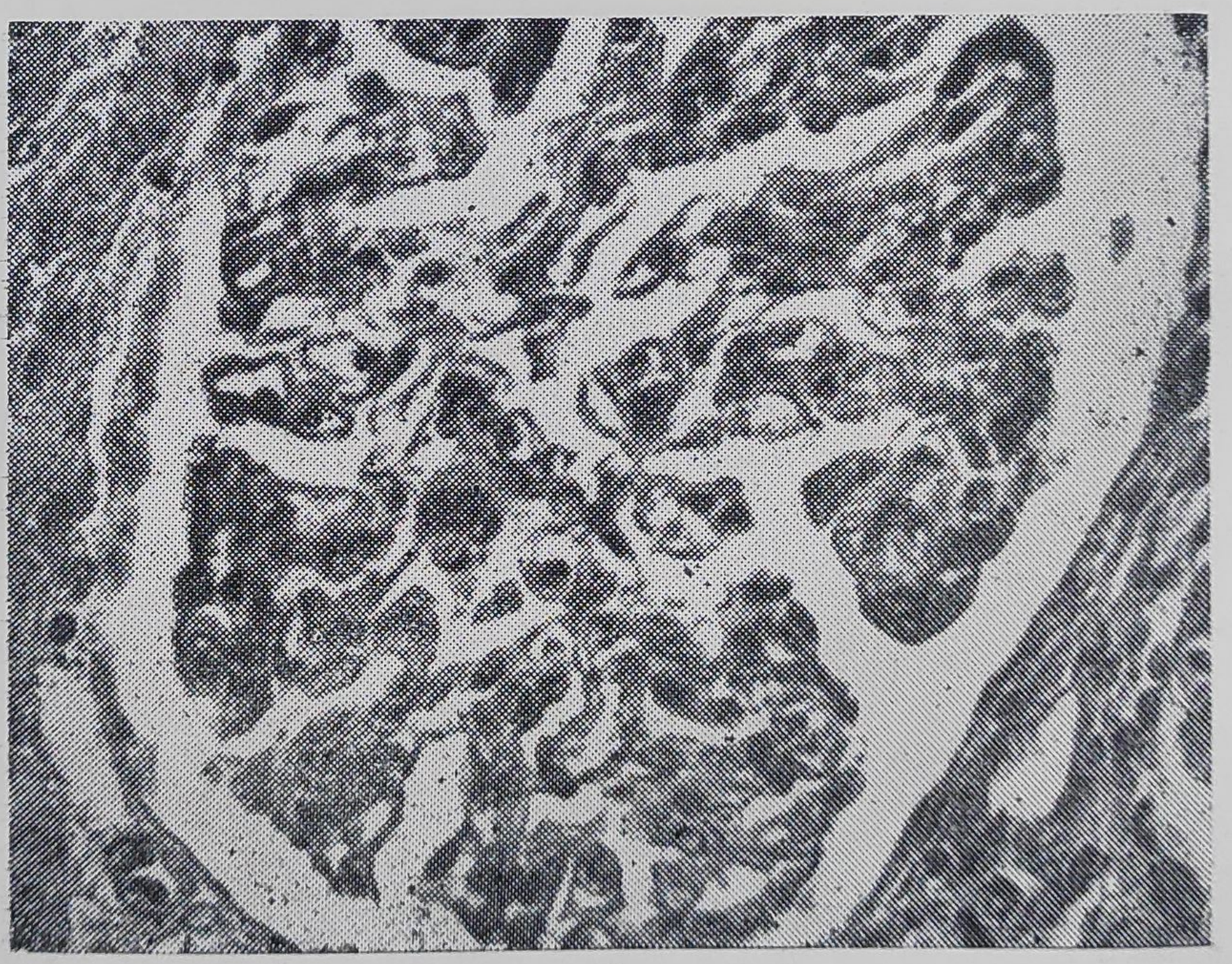


Fig. 10.4. — Glomerulopatie membranoasă (epi-perimembranoasă). Membrana bazală glomerulară este îngroşată neregulat, cu proeminenţă pe partea epitelială (a) ; între aceste proeminenţe se observă depozite (b), pe care membrana bazală „tinde" să le înglobeze (c).

În m i c r o s c o p i e e l e c t r o n i c ă , pe versantul extern al membranei bazale se găsesc iniţial (s t a d i u l I) depozite dense omogene sau neomogene, neargirofile, cu o densitate diversă şi delimitate de expansiunile cuneiforme ale *laminei densa*, de unde şi aspectul striat caracteristic observat în microscopia optică (Törnroth, 1983). Podocitele sînt uşor hipertrofiate, cu fuziunea podocitelor. După o evoluţie de 3—4 ani (s t a d i u l II) creşte numărul şi grosimea depozitelor, iar ulterior (s t a d i u l III) se produce încorporarea intramembranoasă a depozitelor. Pe coloraţia



a



b

Fig. 10.1. a, b. — Glomerulonefrită membranoasă.

Fig. 10.2. — Glomerulonefrită membranoasă. Impregnaţie argentică.

Fig. 10.3. — Depozite osmiofile intrabazale.

Fig. 10.5. — Glomerulonefrită membranoasă. Aspect de „roată dințată". Impregnație argentică.

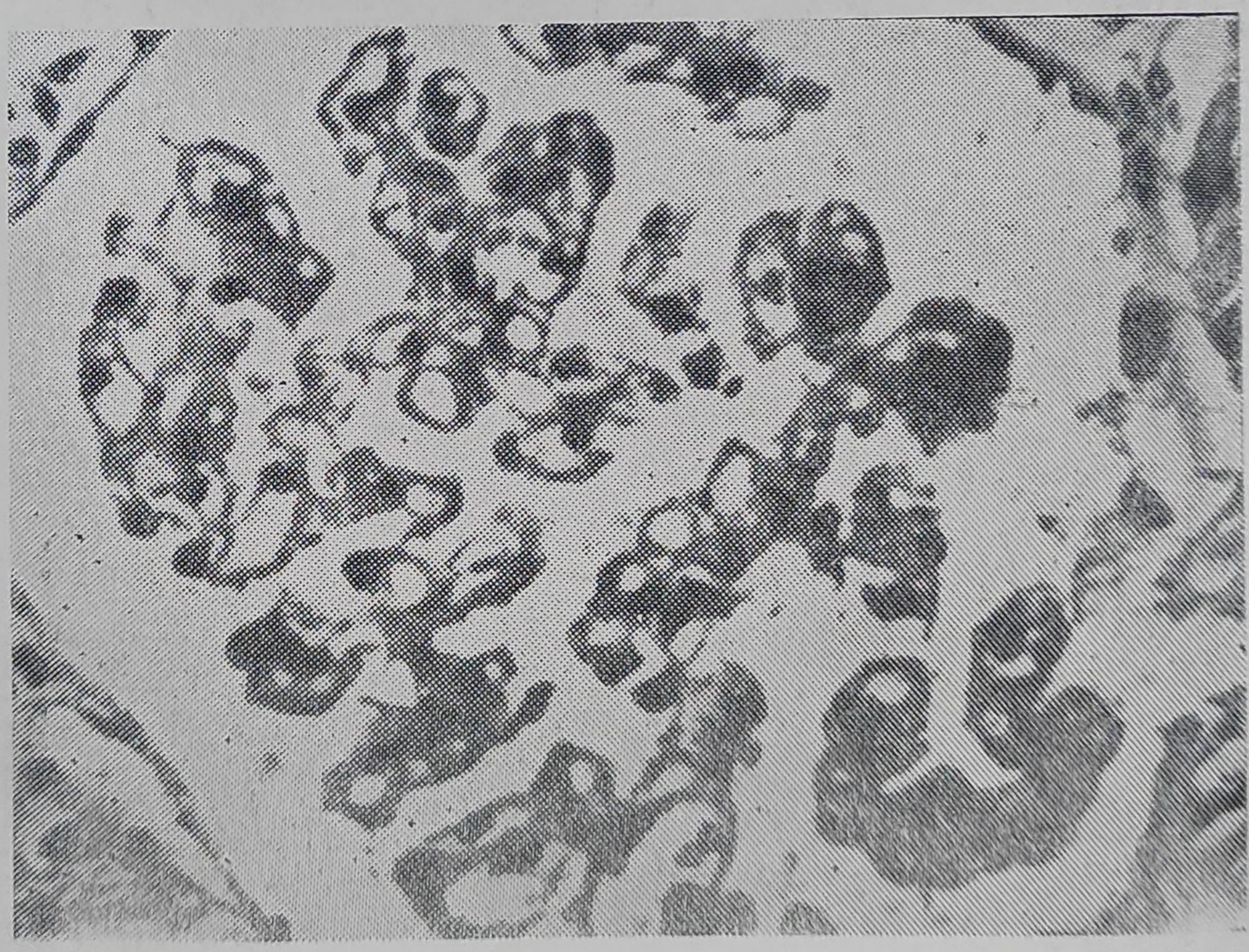


Fig. 10.6. — Glomerulonefrită membranoasă cu îngroșări difuze ale anselor capilare glomerulare.

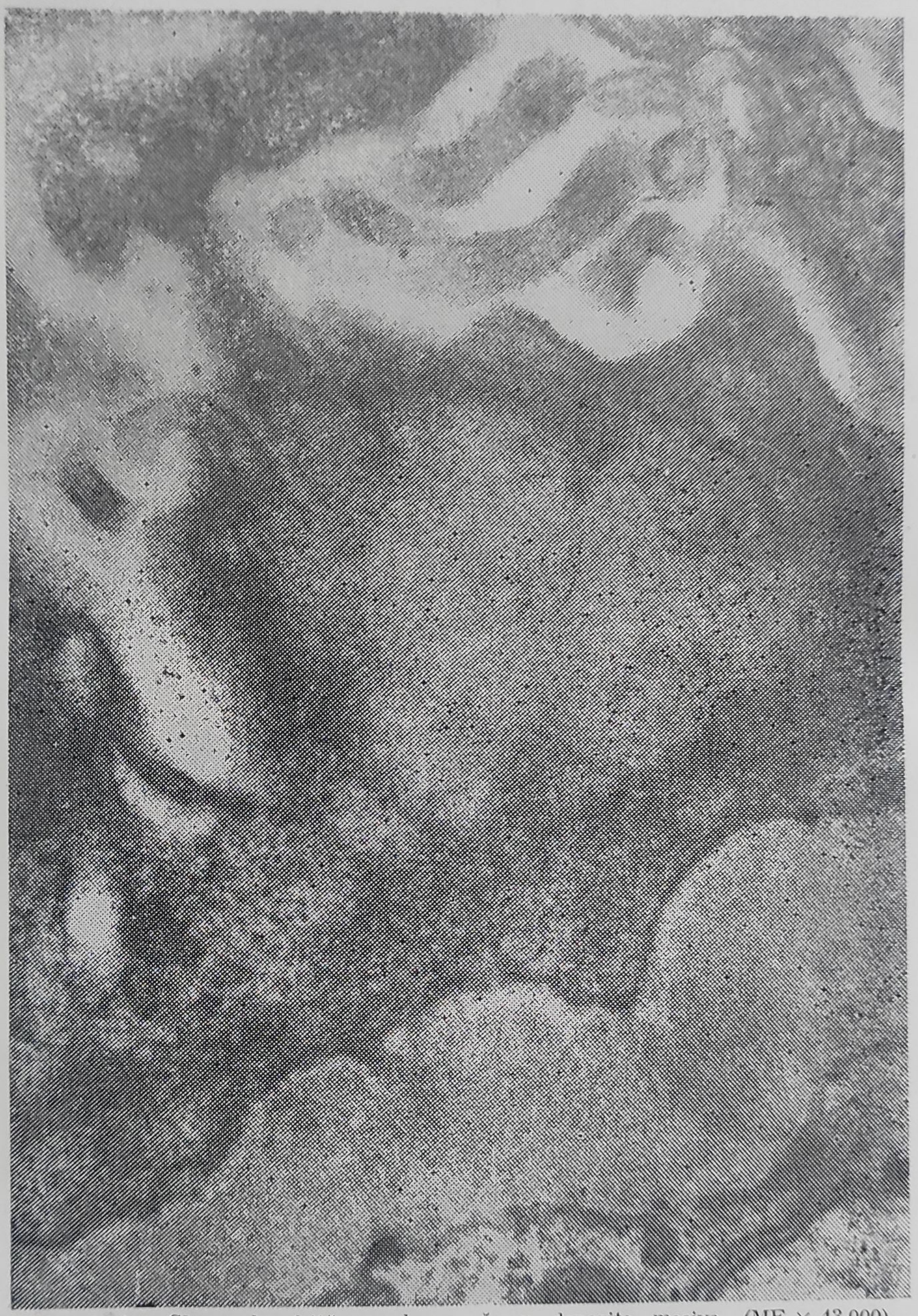


Fig. 10.7.— Glomerulonefrită membranoasă cu depozite masive (ME × 43 000)

PAS, membrana bazală apare mult îngroşată, cu formarea de noi membrane bazale şi cu zone de rezoluţie inegală, luînd un aspect „ca mîncat de molii". În acest stadiu, procesele podocitare ale celulelor epiteliale sînt complet fuzionate şi apar numeroase proiecţii ale microvililor membranei celulare. În stadiul cel mai avansat al GM (s t a d i u l IV), MB este mult îngroşată şi neregulată, iar depozitele, mult extinse, îşi pierd electrono-

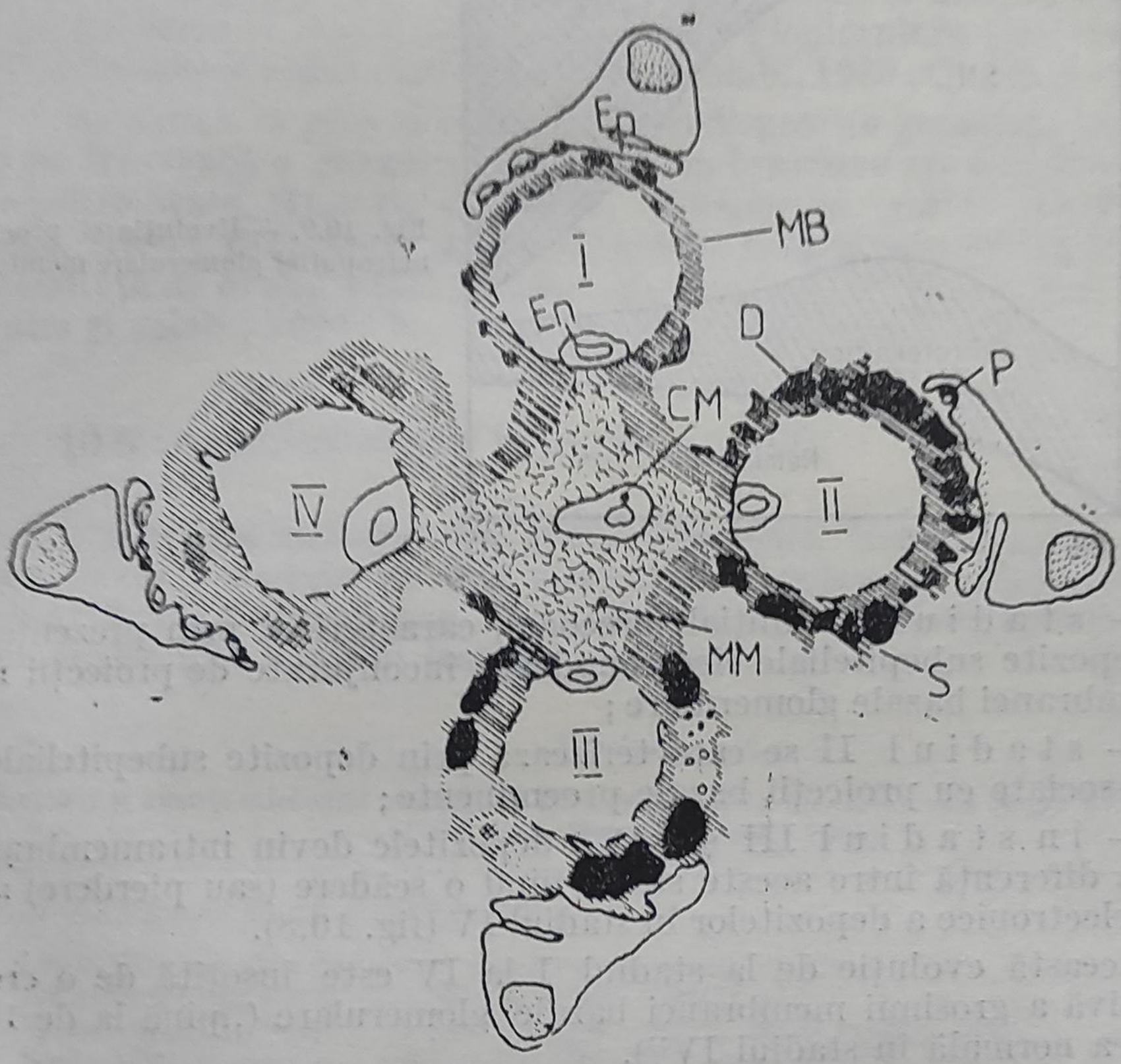


Fig. 10.8. — Tipuri histologice de glomerulonefrită membranoasă în funcţie de stadiul evolutiv.

densitatea (fig. 10.8). Creşterea numărului de celule mezangiale este şi în acest stadiu discretă şi nesemnificativă. Tubii conţin numeroase vacuole lipidice şi incluzii proteice, cu numeroşi cilindri hialini în lumen. Interstiţiul prezintă uneori edem, iar alteori este sediul unor focare de fibroză, cu infiltrate limfocitare, monocitare şi numeroase celule spumoase. Vasele pot uneori prezenta leziuni în cazurile cu hipertensiune arterială. În stadiile finale ale bolii are loc o scleroză progresivă glomerulară şi interstiţială, cu atrofia mai mult sau mai accentuată a tubilor.

Manifestările clinice par să se modifice paralel cu evoluţia şi intensitatea leziunilor. În stadiul de debut al formării depozitelor subepiteliale, proteinuria este de obicei izolată, iar SN inconstant. Într-un stadiu mai avansat, cu leziuni glomerulare bine exprimate, boala se manifestă în majoritatea cazurilor prin SN (fig. 10.9).

Deşi evoluţia clinică se caracterizează prin remisiuni şi exacerbări, de multe ori leziunile nu au o evoluţie progresivă şi ireversibilă. În evoluţia histologică a leziunilor se disting astfel, în mod rezumativ, 4 stadii (Ehrenreich şi Churg, 1968) :

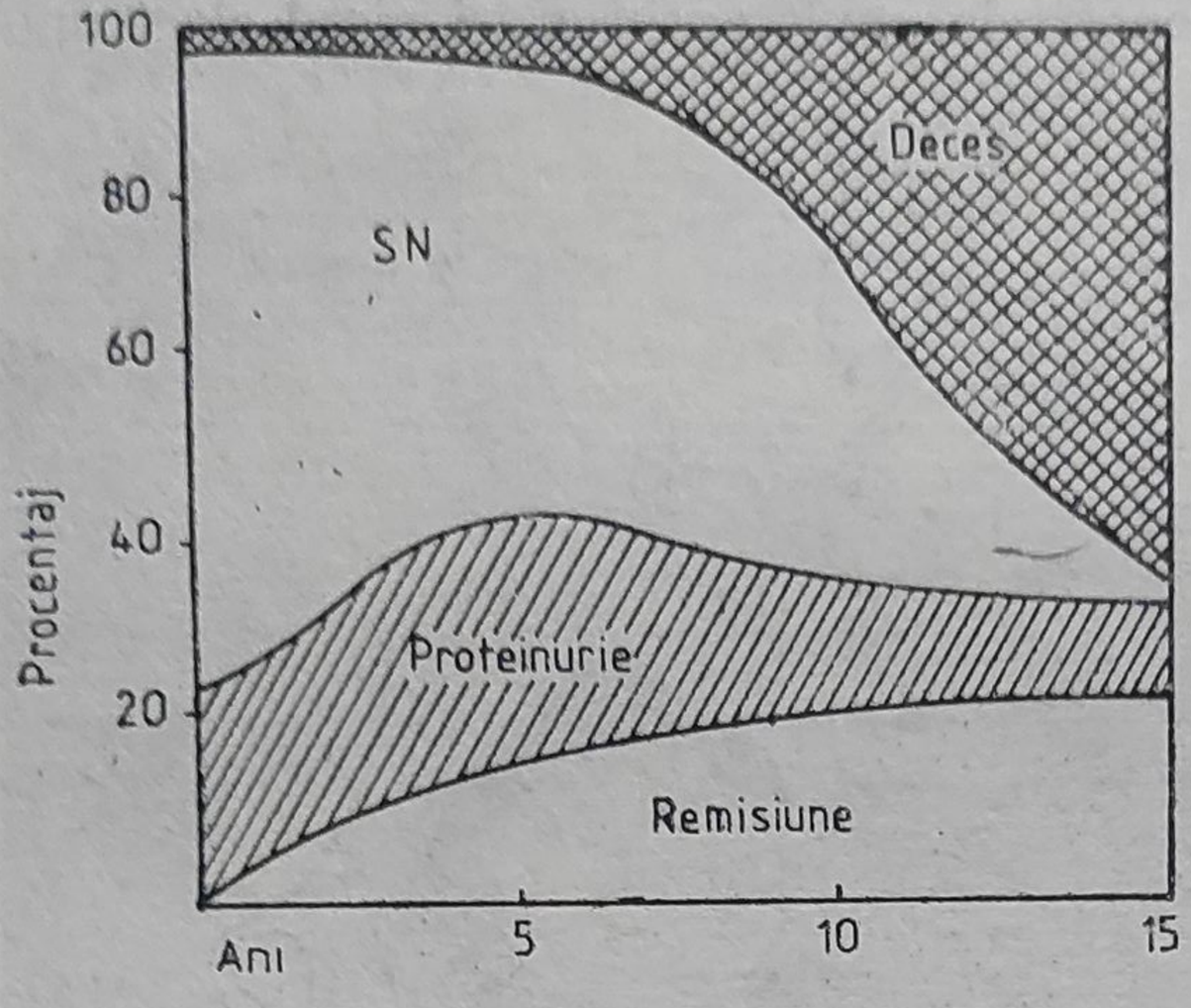


Fig. 10.9. — Evoluţia şi prognosticul nefropatiei glomerulare membranoase.

— s t a d i u l I (iniţial, precoce), caracterizat prin prezenţa unor mici depozite subepiteliale electronodense înconjurate de proiecţii reduse ale membranei bazale glomerulare ;

— s t a d i u l II se caracterizează prin depozite subepiteliale mai mari, asociate cu proiecţii bazale proeminente ;

— î n s t a d i u l III şi IV, depozitele devin intramembranoase, singura diferenţă între aceste stadii fiind o scădere (sau pierdere) a densităţii electronice a depozitelor în stadiul IV (fig. 10.8).

Această evoluţie de la stadiul I la IV este însoţită de o creştere progresivă a grosimii membranei bazale glomerulare („pînă la de 10 ori grosimea normală în stadiul IV").

Clasificarea histologică Ehrenreich-Churg este utilizată şi în prezent, cu unele modificări, în marea majoritate a stadializărilor glomerulonefritei membranoase (Gärtner, 1980 ; Ramzy şi colab., 1981 ; Gaffney şi Panner, 1981 ; Ramirez şi colab., 1982 ; Tu şi colab. 1984 ; Zucchelli şi colab., 1986).

10.4. *Patogeneza*

În ciuda numeroaselor cercetări din ultimele două decenii, imunopatogeneza GM reprezintă încă un subiect mult controversat. GM reprezintă un model de nefropatie glomerulară prin complexe imune circulante. Aceste complexe sînt formate din antigen, anticorpi şi complement, sînt de talie medie şi se fixează la nivelul MBG. Din nefericire, antigenul poate fi evidenţiat doar în puţine cazuri (O'Regan şi colab., 1976). Complexele imune provin din circulaţie, uneori se formează *in situ*, iar alteori prin ambele mecanisme (Cameron, 1979 ; Gärtner, 1980 ; Roitti, Brostoff şi Male, 1985). În ultimii ani s-a sugerat şi intervenţia unor factori imuni

celulari (Fillit şi Zabriskie, 1982 ; McCluskey şi Bhan, 1982), cu disfuncţia limfocitelor T şi B (Ooi şi colab., 1980 ; Matsumoto şi colab., 1981 ; Taube şi colab., 1984 ; Matsumoto şi colab., 1986) sau chiar cu alterări ale subpopulaţiilor limfocitare T (Cagnoli şi colab., 1982 ; Bertoux şi colab., 1984). Studii mai recente au arătat că depozitele subepiteliale de imunoreactanţi se asociază cu pierderea focală şi dezorganizarea situsurilor anionice ale membranei bazale glomerulare, care duc la defecte ale funcţiei de permeabilitate şi selectivitate a barierei glomerulare (Brenner şi colab., 1978 ; Rennke şi colab., 1978 ; Cavallo şi colab., 1983 ; Okada şi colab., 1986).

Ar exista în plus şi o anumită predispoziţie genetică, legată de asocierea frecventă a glomerulonefritei membranoase cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B_8 şi DRW_3 (Klouda şi colab., 1979 ; Müller şi colab., 1981 ; Bertohoux şi colab., 1984). Asocierea cu HLA-B_{18} ar indica o tendinţă de evoluţie mai rapidă a glomerulopatiei spre insuficienţă renală (Cairs şi colab., 1980 ; Berthoux şi colab., 1984).

10.5. *Agenţi etiologici şi asocieri clinice*

Sindromul nefrotic din glomerulonefrita membranoasă se asociază cu o mare varietate de boli sistemice, neoplasme, administrarea unor substanţe medicamentoase, boli metabolice şi familiale, agenţi infecţioşi şi numeroase alte condiţii (tabelul nr. 10.1).

Tabelul nr. 10.1

Afecţiuni şi agenţi etiologici asociaţi cu glomerulonefrita membranoasă (după Arnaout, Rennke şi Cotran, 1982 ; Glassock, 1986)

BOLI GENERALE ŞI SISTEMICE
Lupusul eritematos sistemic * (Cameron şi colab., 1979)
Poliartrita reumatoidă (Samuels şi colab., 1978)
Spondilita ankilopoetică (Botey şi colab., 1981 ; Shu şi colab., 1986)
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv (Singsen şi colab., 1977)
Sindromul Sjögren (Kallen şi Spargo, 1970)
Dermatomiozita (Rose, 1979)
Dermatita herpetiformă (Combs şi Hazelrigg, 1980)
Sarcoidoza (Taylor şi colab., 1979)
Limfoliculoza eozinofilică cutanată (boala Kimura) (Yamada şi colab., 1982)
MEDICAMENTE
Penicilamina * (Ross şi colab., 1980)
Aurul * (Tubbs şi colab., 1977)
Sărurile de mercur * (Chavaz şi colab., 1977)
Trimetadionul (Ar-Khayim şi colab., 1973)
Captoprilul (Prins şi colab., 1979)
Probenecidul (Hertz şi colab., 1972)
Hidrocarburi volatile (Habib şi colab., 1978)
NEOPLASME
Carcinomul * (pulmonar, colonic, mamar, uterin, ovarian, faringian) (Barton şi colab., 1980)
Limfoame (hodgkiniene sau nehodkiniene) (Barton şi colab., 1980)
Leucemiile (Eagen şi Lewis, 1977)
Carcinomul renal (Kerpen şi colab., 1978)

(Continuare tabelul 10.1)

Neuroblastomul (Zheng și colab., 1979)
Melanomul malign (Weksler și colab., 1974)
Hiperplazia ganglionară (Weisenburger, 1979)

INFECȚII

Hepatita B * (Ito și colab., 1981 ; Yoshikawa și colab., 1985)
Malaria (Hendrichse, 1980)
Filarioza (Beriety și colab., 1967)
Sifilisul (congenital sau secundar) (O'Regan și colab., 1976)
Schistosomiaza (Andrade și Rocha, 1979)
Streptocociile (Kleinknecht și colab., 1979)
Lepra (Shwe, 1972)

BOLI EREDOFAMILIALE SAU METABOLICE

Anemia drepanocitară (Habib și colab., 1978)
Diabetul zaharat (Rao și Crosson, 1980)
Tiroidita (Weetman și colab., 1981)

ALTE CONDIȚII

Transplantarea renală (glomerulonefrita membranoasă *de novo*) (Crosson și colab., 1978)
Sindromul hemolitic uremic (Dische și colab., 1978)
Sindromul Fanconi (Schwayder și colab., 1976)
Antigenul epiteliului tubular renal (AETR) (Naruse și colab., 1973)
Penfigusul bulbos (Esterly și colab., 1973)
Tromboza venei renale * (Trew și colab., 1978)
Reacțiile de hipersensibilizare (Vernier și colab., 1961)
Boala anticorpilor anti-MBG (Levy și colab., 1978)
Sindromul Gardner-Diamont (McIntosh și colab., 1977)
Ciroza juvenilă (Soriano și colab., 1978)
Sindromul Guillain-Barré (Behan și colab., 1973)
Tiroidita autoimună (Weetman și colab., 1981)

(* asocieri frecvente)

10.5.1. Lupusul eritematos sistemic

Glomerulonefrita membranoasă (GM) apare în aproximativ 10—14% din pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) (Appel și colab., 1978; Mănescu și colab., 1986). Deși GM este frecvent asociată cu proteinurie importantă sau SN, numai 20— 25% din pacienții cu LES și SN prezintă leziuni glomerulare membranoase, majoritatea avînd o glomerulonefrită de tip proliferativ difuz. GM se însoțește uneori de un titru scăzut al anticorpilor anti-ADN (aproape exclusivi de tip neprecipitant), iar în 50% din cazuri testul pentru anticorpi antinucleari (AAN) este negativ (Appel și colab., 1978). Similar, titrul complexelor imune circulante în GM este frecvent scăzut (Ooi și colab., 1980). Este însă de menționat că SN din GM poate apare după cîteva luni sau mai mulți ani de evoluție a nefropatiei lupice.

Deși leziunile histologice ale GM lupice sînt identice în microscopia optică cu cele din GM primitivă, etiologia lupică a GM este sugerată histologic de prezența depozitelor subendoteliale și mezangiale în microscopia electronică, ca și prin frecvența crescută a tuturor claselor de imunoglobuline în imunofluorescență (Donadio și colab., 1977 ; Appel și colab., 1978;

Cameron, 1979). Prin progresiunea histologică a leziunilor, GM poate evolua într-o glomerulonefrită proliferativă sau membrano-proliferativă (Appel și colab., 1978). În cazul persistenței leziunilor membranoase, funcția renală poate rămîne în limite normale chiar peste 10 ani de zile (Donadio și colab., 1977). Totuși, unele cazuri evoluează lent, într-un interval mai scurt de 5 — 6 ani, către insuficiență renală cronică, evoluție care poate fi uneori prevenită prin aplicarea unei terapii corecte (Baldwin și colab., 1977).

10.5.2. Penicilamina

În cursul tratamentului cu penicilamină poate uneori apare o proteinurie izolată, care este asociată frecvent cu *rash* cutanat, eozinofilie și leucopenie.

Leziunile ar fi datorate nefrotoxicității mediate imunologic controlate de genele complexului major de histocompatibilitate. Într-adevăr, există o corelație importantă între indivizii cu HLA-DR 2 și DR 3 și apariția proteinuriei (Panayi și colab., 1978).

Proteinuria apare în funcție de doza și durata terapiei, de obicei la 4 — 18 luni după aplicarea tratamentului cu penicilamină, iar incidența apariției unor noi cazuri scade la 5% după această perioadă (Hill, 1977). Frecvența acestei complicații este mai mare în poliartrita reumatoidă și cistinurie decît în intoxicația cu plumb sau boala Wilson.

Aproximativ 1/3 din cazurile cu proteinurie dezvoltă SN, tabloul clinic și histologic fiind identic cu cel al SN din GM primitivă.

Patogeneza GM indusă de penicilamină nu este bine precizată. Deși CIC apar inconstant, depozitele din microscopia electronică și imunofluorescență par să indice un mecanism prin complexe imune.

În afara SN din GM, penicilamina mai poate realiza leziuni de tipul SNLM (Dische și colab., 1981), glomerulonefritei membrano-proliferative sau glomerulonefritei proliferative extracapilare cu formare de semilune extracapilare (Cameron, 1979).

10.5.3. Aurul

Terapia cu săruri de aur se poate asocia în 1 — 3% din cazurile de artrită reumatoidă cu proteinurie și dermatită toxică (Lee și colab., 1965), asociate uneori cu SN (Silverberg și colab., 1970).

Există, ca și în cazul leziunilor glomerulare, produse de penicilamină, o predilecție genetică, pacienții cu HLA-RDw 2 sau HLA-DRw 3 fiind mai expuși la boală (Panayi și colab., 1978).

Deși unii autori contestă tratamentul cu săruri de aur drept factor etiologic al GM, considerînd că glomerulopatia este secundară poliartritei reumatoide (Samuels și colab., 1978), relația strînsă pe de-o parte între momentul începerii tratamentului cu aur și apariția proteinuriei, iar pe de altă parte remisiunea proteinuriei după oprirea administrării de aur generează relația cauzală între dezvoltarea GM și aplicarea preparatelor cu aur.

Proteinuria poate apare la cîteva săptămîni sau luni după începerea terapiei cu aur și se asociază uneori cu hematurie. Funcția renală rămîne normală.

Evoluția GM indusă de aur este variabilă. În unele cazuri, proteinuria dispare în cîteva săptămîni sau luni după înlăturarea aurului, chiar cu dispariția leziunilor histologice.

Patogeneza este necunoscută. Deși aurul a fost găsit în celulele mezangiale și în tubi, nu a fost evidențiat în MGB sau în depozitele subepiteliale (Lee și colab., 1965) și nu s-a putut dovedi rolul toxicității sale directe.

10.5.4. Neoplasmele

Este binecunoscută în prezent apariția proteinuriei și SN între manifestările renale a unui mare număr de tumori maligne.

Încă din 1966, Lee și colab. au descris cazuri cu SN, avînd ca substrat histologic o glomerulită membranoasă, constatare confirmată de Eagen și Lewis (1977), care au găsit că 79% dintre pacienții cu SN asociat unor carcinoame prezentau o glomerulonefrită membranoasă. Cel mai frecvent, SN se asociază cu carcinomul pulmonar cu celule scuamoase, adenocarcinomul de stomac și colon, carcinomul renal și melanomul malign, iar mai rar cu boala Hodgkin.

Uneori, dezvoltarea SN asociat unor tumori maligne poate precede diagnosticul neoplasmului. Se impune, de aceea, în cazul unei GM la un bolnav peste 40 de ani căutarea unui cancer visceral, deoarece nefropatia poate fi uneori manifestarea revelatoare a cancerului (Georgescu, Mănescu și Romoșan, 1983). În seriile studiate de Lee și colab. (1966), debutul SN a precedat cu 1 — 4 luni diagnosticul carcinomului. Proteinuria și edemele pot apare cu 1 — 12 luni înainte ca tumora să devină clinic manifestă.

Prognosticul este de obicei grav, supraviețuirea fiind în medie de 12 luni de la debutul SN și de 3 luni după recunoașterea cancerului.

Proteinuria se poate reduce o dată cu tratamentul chirurgical sau citostatic al tumorii, însă SN survine din nou o dată cu reapariția tumorii.

În patogeneza imună a glomerulopatiei au fost implicate o serie de antigene tumorale (AT) sau netumorale, mai ales de tip viral. Aceste antigene (numai în parte evidențiate) induc formarea de anticorpi și CIC, care se depun la nivelul glomerulilor.

10.5.5. Hepatitele

Glomerulonefrita membranoasă a fost descrisă în cursul diverselor hepatopatii: hepatita virală acută, hepatita fulminantă, hepatita cronică AgHBs-pozitivă, ca și la purtătorii asimptomatici de virus B (Ozawa și colab., 1976; Hirschel și colab., 1977; Kleinnecht și colab., 1979; Ito și colab., 1981; Romoșan și colab., 1984).

Studiile în imunofluorescență au relevat prezența de AgHBs și AgHBe la nivelul depozitelor glomerulare din cursul glomerulonefritei asociate hepatitei cu virus B (Combes și colab., 1981; Hirschel și colab., 1977; Ito și colab., 1981; Romoșan și colab., 1984).

10.5.6. Tromboza venei renale

Tromboza venei renale (TVR), care apare deseori drept o complicaţie a SN, este cel mai frecvent asociată glomerulonefritei membranoase, fiind secundară afectării glomerulare şi nu SN (Llach şi colab., 1977; Glassock, 1981). Argumentele după care TVR este consecinţa GM şi nu a SN sînt: apariţia trombozei chiar la cazurile fără SN, existenţa a numeroase cazuri cu SN fără tromboza venei renale şi, în sfîrşit, faptul că TVR experimentală nu duce la SN decît dacă există nefrectomie contralaterală (Llach şi colab.).

Rămîne însă fără explicaţie frecvenţa mult crescută a TVR în GM şi GN membrano-proliferativă, comparativ cu SN cu leziuni minime sau cu leziuni de scleroză focală (Llach şi colab., 1977).

Tromboza venei renale se caracterizează clinic prin dureri în flancuri (uni- sau bilateral), hematurie macroscopică, hipertensiune arterială şi, uneori, prin insuficienţă renală. Diagnosticul se precizează prin angiografie venoasă renală selectivă.

Pentru prevenirea recurenţelor trombotice s-a recomandat tratamentul anticoagulant, însă rezultatele la distanţă ale acestei terapii nu sînt încă precizate.

10.6. *Tabloul clinico-biologic*

Majoritatea adulţilor cu glomerulonefrită membranoasă prezintă din punct de vedere clinico-biologic un sindrom nefrotic, decelabil la 50 — 85% din cazuri (Row şi colab., 1975; Mallick şi colab., 1983; Honkanen, 1986).

Proteinuria este rareori selectivă, mai ales în stadiul de debut, fiind mai frecvent neselectivă de la început.

SN este rareori iniţial pur şi devine de obicei rapid impur, fiind asociat cu hematurie micro- sau chiar macroscopică în 20 — 40% din cazuri (Coggins şi colab., 1979), hipertensiune arterială (27 — 35% după Row şi colab., 1975) sau insuficienţă renală (7,5 — 32% după Noel şi colab., 1979; Davison şi colab., 1984; Honkanen, 1986).

GM se însoţeşte de modificări ale imunoglobulinelor serice, cu scăderea IgG, în timp ce IgM şi IgA rămîn în limite normale. Nivelul seric al C_3 este de obicei normal sau rar scăzut, iar C_4 este normal. Activitatea hemolitică totală a complementului (CH_{50}) poate fi scăzută atunci cînd se asociază un deficit de C_2. În prezenţa unui deficit de IgA se suspectează LES. Uneori se evidenţiază prezenţa CIC, însă rezultatele sînt variabile (de la 0 — 47%), mai ales în LES, carcinoame şi hepatite.

La 65 — 75% din cazurile cu GM se găseşte asociat antigenul HLA-DRw 3 (Klouda şi colab., 1979; Bertox şi colab., 1984), ceea ce sugerează intervenţia în determinismul glomerulopatiei a unor mecanisme imunogenetice.

10.7. *Evoluţia şi prognosticul*

Evoluţia glomerulonefritei membranoase este variabilă, dar în general favorabilă şi prelungită, cu deteriorarea lentă a funcţiei renale în 10—20 de ani sau chiar mai mult.

În aproximativ 25% din cazuri se produc remisiuni clinice complete, mai ales la copii, însă leziunile histologice pot persista (Osawa și colab., 1976). Alteori rămîne o proteinurie asimptomatică, cu posibilitatea apariției sindromului nefrotic (Zucchelli și colab., 1986) și a evoluției spre insuficiență renală (Row și colab., 1975). După 15 ani, aproximativ 50% din pacienți decedează prin cauze renale sau extrarenale, în timp ce restul prezintă o evoluție marcată de recăderi și remisiuni de durată. Supraviețuirea la 5, 10 și 15 ani este în medie de 94 — 96%, 80 — 83% și respectiv 58—69% (Noel și colab., 1979; Churg și Sobin, 1982; Honkaken, 1986; Cameron, 1979). Alte cazuri pot evolua cu SN persistent, dintre care aproximativ 25% ajung în insuficiență renală în cîțiva ani (Noel și colab., 1979; Honkanen, 1986; Kida și colab., 1986), mai ales vîrstnicii (Veregie și Varga, 1974; Donadio și colab., 1977).

Există pacienți la care insuficiența renală apare mai rapid după debutul bolii. În aceste cazuri există leziuni supraadăugate care întunecă prognosticul: creșterea rapidă a depozitelor subepiteliale (Gärtner, 1980), tromboza venei renale sau o nefropatie tubulo-interstițială medicamentoasă (Glassock, 1979; Mănescu, Georgescu și Romoșan, 1987). Unele studii arată că pacienții cu HLA-DR 3, B_{18} și BW1 ar avea un prognostic mai rezervat (Short și colab., 1983).

Glomerulonefrita membranoasă recidivează rareori după transplantarea renală, mai ales la cei care prezintă insuficiență renală rapid instalată și proliferare extracapilară supraadăugată (Hill și colab., 1978; Dische și colab., 1981; Mănescu și Romoșan, 1986).

În timpul sarcinii, GM evoluează în mod obișnuit favorabil, fără complicații sau deteriorarea funcției renale (Stodd și Blainey, 1969; Noel și colab., 1979), opinie însă mult controversată, unele date indicînd apariția avortului spontan, a nașterii premature, a alterării funcției renale, proteinuriei, sindromului nefrotic și hipertensiunii arteriale (Kincaid-Smith și colab., 1977; Fairley și colab., 1973; Katz și colab., 1980; Kincaid-Smith, 1984; Surian și colab., 1984; Cameron și Hicks, 1984; Hayslett, 1986; Becker și colab., 1985, Abe și colab., 1985; Katz și Lindheimer, 1985; Zosin și colab., 1985; Packham și colab., 1987).

Prognosticul este mai favorabil la femei, la pacienții care își păstrează funcția renală normală în primii 3—5 ani de la debut și la cei care răspund favorabil la tratamentul cu corticosteroizi (Cameron, 1979), și mai puțin favorabil la cei cu proteinurie neselectivă și complexe imune circulante prezente (Abrass și colab., 1980).

10.8. *Tratamentul*

Cel mai important scop al tratamentului este acela de a prelungi viața pacienților. Datorită evoluției naturale variabile a GM, necesitatea aplicării unui tratament patogenetic este în prezent mult controversată (Suki și Chavez, 1981; Ponticelli și colab., 1984; Tu și colab., 1984). Drept consecință a apariției frecvente a unor remisiuni spontane și a unor lungi perioade de stabilitate clinică, numeroși autori nu recomandă tratamentul cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare (Coggins și Studiu colaborativ, 1979).

Unele date indică însă recomandarea unui tratament zilnic sau alternativ (la 2 zile) cu corticosteroizi, asociat sau nu cu imunosupresoare, aplicat pe o durată de cel puţin 6 luni la bolnavii care au iniţial o filtraţie glomerulară în limite normale. Se recomandă astfel administrarea de Prednison 30 mg/ zi timp de 6 luni sau Prednison 20 mg + Azatioprină 2,5 mg/kg corp/zi (2—6 luni), sau Ciclofosfamidă (1,5 — 2,5 mg/kg corp/ zi timp de 1 an (Black şi colab., 1970; Donadio şi colab., 1974; Cameron, 1979; Suki şi Chavez, 1981), iar mai recent, cu rezultate încurajatoare, Prednison în doze alternative (Prednison, 100 — 150 mg la 2 zile, timp de 2—4 luni) (Noel şi colab., 1979; Glassock, 1982). S-au mai comunicat unele rezultate şi după administrarea alternativă asociată de metilprednisolon şi cloram-bucil timp de 6 zile (Ponticelli şi colab., 1984; Zucchelli şi colab., 1986), fără însă ca această terapie să modifice substratul histologic (Mallick şi colab., 1983) al leziunilor decît în rare cazuri.

Bibliografie

ABRASS C. K., HALL C. L., BORDER W. A. et al., *Collaborative Study of the Adults with Idiopathic Nephrotic Syndrome*, Kidney Int., 1980, **17**, 545.

ABE S., AMAGASKI Y., KONISHI K. et al., *The Influence of Antecedent Renal Disease on Pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, **153**, 508.

ANDRADA Z. A., ROCHA H., *Schistosomal Glomerulopathy*, Kidney Int., 1979, **16**, 23.

APPEL G. B., SILVA F. G., PIRANI C. L. et al., *Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus*, Medicine, 1978, **57**, 317.

ARNAOUT M. A., RENNKE H. G., COTRAN R. S., *Membranous Glomerulonephritis*, in *Nephrotic Syndrome*, Brenner, B. M., Stein, J. H. (eds.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1982, p. 199.

BALDWIN D. S., GLUECK M. C., LOWENSTEIN J., GALLO G. R., *Lupus Nephritic. Clinical Course as Related to Morphologic Forms and Their Transition*, Am. J. Med., 1977, **62**, 172.

BAR-KHAYIM Y., TEPLITZ C., GARELLA S., CHAZAN J. A., *Trimethadione (Tridione R) Induced Nephrotic Syndrome*, Mer. J. Med., 1973, **54**, 272.

BARIETY J., BARBIER M., LAIGRE M. C. et al., *Proteinurie et grosesse. Étude histologique, optique et electronique d'un cas*, Publ. Soc. Med. (Paris), 1967, **118**, 1015.

BARTON C. H., VAZIRI N. D., SPEAR G. S., *Nephrotic Syndrome Associated with Adenocarcinoma of the Breast*, Amer. J. Med., 1980, **68**, 308.

BECKER G. J., FAIRLEY K. F., WITHWORTH J. A., *Pregnancy Exacerbates Glomerular Disease*, Am. J. Kidney Dis., 1985, **6**, 266.

BEHAN P. O., STILMANT, M., LOWENSTEIN L. M., SAY D. S., *Landry-Guillian-Barrê-Strohl Syndrome and Immune Complex Nephritis*, Lancet, 1973, **1**, 850.

BEREGIE E., VARGA, I.: *Analysis of 260 Cases of Membranous Glomerulonephritis in Kidney Biopsy Material*, Clin. Nephrol., 1974, **2**, 215.

BERTOUX F. C., LAURENT B., LE PETIT J. C., *Immunogenetics and Immunopathology of Human Primary Membranous Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 15.

BLACK A. D. G., ROSE G., BREWER D. B., *Controlled Trial of Prednisone in Adult Patients with the Nephrotic Syndrome*, Brit. Med. J., 1970, **3**, 421.

BRENNER B. M., HOSTETTER T. H., HUMES H. D., *The Molecular Basis of Proteinuria of Glomerular Origin*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 826.

BOTEY A., TORRAS A., REVERT, L., *Membranous Nephropathy in Ankylosing Spondilytis*, Nephron, 1981, **29**, 203.

CAIRNS S. A., KLOVDA P., DYER P. A. et al., *The Role of the Major Histocompatibility System in Idiopathic Membranous Nephropathy: Prediction of Outcome and Response to Treatment*, Kidney Int., 1980, **18**, 802.

CAMERON J. S., *Histology, Protein Clearance and Responses to Treatment in the Nephrotic Syndrome*, Brit. Med. J., 1968, **4**, 352.

CAMERON J. S., *Pathogenesis and Treatment of Membranous Nephropathy*, Kidney Int., 1979, **4**, 352.

CAMERON J. S., *Pathogenesis and Treatment of Membranous Nephropathy*, Kidney Int., 1979, **15**, 88.

CAMERON J. S., HICKS J., *Pregnancy in Patients with Preexisting Glomerular Disease*, Contr. Nephrol., 1984, **37**, 149.

CAVALLO T., GOLDMAN M., GRAVES K., LAMBERT P. H., *Altered Glomerular Permeability in the Eearly Phase of Immune Complex Nephritis*, Kidney Int., 1983, **24**, 632.

CHAVAZ A., MIGNON F., MOREL-MAROGER L., RICHET G., *Glomerulonephrites extramembraneuses*, Schw. Med. Wschr., 1977, **107**, 899.

CHURG J., SOBIN L. H., *Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, Edit. Igaku-Shoin, Tokio, New York, 1982, p. 55.

COGGINS C. H. and the Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: *A Controlled Study of the Treatment in Adults with Membranous Nephropathy*, New Engl. J. Med., 1979, **301**, 1301.

COMBS R. C., HAZELRIGG D. E., *Dermatitis Herpetiformis and Membranous Glomerulonephritis*, Cutis, 1980, **35**, 660.

COMBES B., STASNEY P., SHOREY J. et al., *Glomerulonephritis with Deposition of Australia Antigen-Antibody Complexes in Glomerular Basement Membrane*, Lancet, 1981, **2**, 234.

COUSER W. G., *Mechanism of Glomerular Injury in Immune-Complex Disease*, Kidney Int., 1985, **28**, 569.

CROSSON J. T., WATHEN L., RAIJ L. et al., *Recurrence of Idiopathic Membranous Nephropathy in Renal Allograft*, Arch. Intern. Med., 1978, **135**, 1101.

DAVISON A. M., CAMERON J. S., KERR D. N. S. et al., *The Natural History of Renal Function in Untreated Idiopathic Membranous Glomerulonephritis in Adults*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 61.

DISCHE F. E., CULLIFORD E. J., PARSONS V., *Haemolytic-Uraemic Syndrome and Idiopathic Membranous Glomerulonephritis*, Brit. Med. J., 1978, **2**, 112.

DISCHE F. E., HERBERTSON B. M., MELCHER D. H., MORLEY A. R., *Membranous Glomerulonephritis in Transplant Kidney*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 154.

DONADIO J. V., BURGESS J. H., HOLLEY K. E., *Membranous Lupus Nephropathy; A Clinico-Pathologic Study*, Medicine, 1977, **56**, 527.

EAGEN J. W., LEWIS E. J., *Glomerulonephritis of Neoplasia*, Kidney Int., 1977, **11**, 297.

EARLY L. E., FORLAND M., *Nephrotic Syndrome*, în *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, Early L. E., Gottschalk C. W., Edit. Little Brown, Boston, 1979.

ESTERLY N. B., GOTOFF F. P., LOLECHA S. et al., *Bullous Pemphigoid and Membranous Glomerulopathy in a Child*, J. Pediatr., 1973, **33**, 466.

FAIRLEY K. F., WHITWORTH J. A., KINCAID-SMITH P., *Glomerulonephritis and Preagnancy*, în: *Glomerulonephritis*, Kincaid-Smith P., Mathew T., Becker E. L. (eds.), Edit. Wiley, New York, 1973, **2**, p. 997.

FILLIT H. M., ZABRISKIE J. B., *Cellular Immunity in Glomerulonephritis*, Am. J. Pathol., 1982, **109**, 227.

GAFFNEY E. F., PANNER B. J., *Membranous Glomerulonephritis*, Nephron, 1981, **29**, 209.

GAGNOLI L., TABACCHI P., PASQUALI S. et al., *T Cell Subset Alterations in Idiopathic Glomerulonephritis*, Clin. Exp. Immunol., 1982, **50**, 70.

GÄRTNER H. V., *Membranous (Peri-, Epi-, Extra-membranous) Glomerulonephritis. Prototype of an Immune Complex Glomerulonephritis*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1980, p. 102.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN, I., *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 145.

GLASSOCK R. J., *Immunologic Diseases and the Nephrotic Syndrome*, în: *Current Nephrology*, Gonick H. C. (ed.), Edit. Houghton Mifflin, Boston, 1979, **3**, p. 319.

GLASSOCK R. J., *Primary Glomerular Diseases*, în *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd edition, p. 1415.

GLASSOCK R. J., *Corticosteroid Therapy. Its Beneficial in Adults with Idiopathic Membranous Glomerulopathy*, Am. J. Kidney, Dis., 1982, **1**, 376.

GLASSOCK R. J., *Membranous Glomerulopathy*, în *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, **1**, ch. 39, p. 642.

HABIB R., KLEINKNECHT C., GUBLER M. C., LEVY M., *Membranous Glomerulopathy in Children*, în: *Textbook of Pediatric Nephrology*, Edelman C. (ed.), Edit. Little Brown, Boston, 1978, p. 646.

HAYSLETT J. P., *Pregnancy Does Not Exacerbate Primary Glomerular Disease*, Am. J. Kidney Dis., 1985, **6**, 273.

HENDRICHSE R. G., *Epidemiology and Prevention of Kidney Disease in Africa*, Trop. Med. Hyg., 1980, **74**, 8.

HERTZ P., YAGER H., RICHARDSON J. B., *Probenecid-Induced Nephrotic Syndrome*, Arch. Pathol., 1972, **94**, 241.

HEPTINSTALL R. H., *Idiopathic Membranous, Membranoproliferative and Lobular Glomerulonephritis*, în *Pathology of the Kidney*, Edit. Little-Brown, Boston, 2nd edition, ch. 11, p. 393.

HILL H. R. M., *Treatment of Rheumatoid Artritis with Penicillamine*, Sem. Arth. Rhem., 1977, **6**, 361.

HILL G. S., ROBERTSON G., GROSSMAN R. et al., *An Unusual Variant of Membranous Nephropathy with Abundant Crescent Formation and Recurrence in the Transplanted Kidney*, Clin. Nephrol., 1978, **10**, 114.

HIRSCHERL B. J. et al. : *Glomerulonephritis Associated with Hepatitis B*, Clin. Nephrol., 1977, **8**, 404.

HONIG C., MOURDIAN J. A., MONTOLIN J. et al., *Mesangial Electron-Dense Deposits in Membranous Nephropathy*, Lab. Invest., 1980, **42**, 427.

HONKANEN E., *Survival in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 122.

HONKANEN E., GRÖNHAGEN-RISKA C., WILLEBRAND E. et al., *Renal Mononuclear Inflammatory Cell Population in Membranous Glomerulonephritis. A Fine-Needle Aspiration Biopsy Study*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 232.

ITO H. et al., *Hepatitis B Antigen — Mediated Membranous Glomerulonephritis*, Lab. Invest., 1981, **44**, 214.

KALLEN R. J., SPARGO B. H., *Membranous Nephropathy in Adolescents with Sjögren's Syndrome*, Amer. Soc. Nephrol., 1970, **3**, 39.

KATZ A. I., DAVISON J. M., HAYSLETT J. P. et al., *Pregnancy in Women with Kidney Disease*, Kidney Int., 1980, **18**, 192.

KATZ A. I., LINDHEIMER M. D., *Does Pregnancy Aggravate Primary Glomerular Disease?*, Am J. Kidney Dis., 1985, **6**, 261.

KERPEN H. O., BHAT J G., FEINER H. D., BALDWIN D. S., *Membranous Nephropathy Associated with Renal Cell Carcinoma*, Amer. J. Med., 1978, **64**, 863.

KIDA H., ASAMOTO T., YOKOHAMA H. et al., *Long-Term Prognosis of Membranous Nephropathy*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 64.

KINCAID-SMITH P., *The Kidney in Pregnancy*, Asian Pacific Congress of Nephrology, Hedges and Bell, Victoria, 1984, p. 228.

KINCAID-SMITH P., FAIRLEY K. F., BULLEN M., *Kidney Disease in Pregnancy*, Med. J. Austr., 1977, **2**, 1155,

KLEINKNEKHT C., LEVY M., PEIX A. et al., *Membranous Glomerulonephritis and Hepatitis B Surface Antigen in Children*, J. Pediatrics, 1979, **95**, 946.

KLOUDA P. T., ACHESON E. J., GOLDBY F. S. et al., *Strong Association Between Idiopathic Membranous Nephropathy and HLA-DRw 3*, Lancet, 1979, **2**, 770.

LEE J. C. et al., *Renal Lesions Associated with Gold Therapy*, Arth. Rheum., 1965, **8**, 1.

LEE J. C., YAMAUCHI H., HOOPER J., *The Association of Cancer and the Nephrotic Syndrome*, Ann. Intr. Med., 1966, **64**, 41.

LEVY M., GAGNADOUX M. F., BECIAU A., HABIB R., *Membranous Glomerulonephritis Associated with Anti-Tubular and Anti-Alveolar Basement Membrane Antibodies*, Clin. Nephrol., 1978, **10**, 158.

LLACH F., KOFFLER A., MASSRY S. G., *Renal Vein Trombosis and the Nephrotic Syndrome*, Nephron, 1977, **19**, 65.

MALLICK N. P., SHORT C. D., MANOS J., *Clinical Membranous Nephropathy*, Nephron, 1983, **34**, 209.

MATSUMOTO K., OSAKABE K., KATAYAMA H. et al., *Cell-Mediated Immunity in Idiopathic Membranous Nephropathy*, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1981, **66**, 310.

MATSUMOTO K., OKANO K., KATANO M., *Defective in vitro Cell Colony Formation in Membranous Nephropathy*, Nephron, 1986, **42**, 91.

MĂNESCU N., GEORGESCU L., ROMOȘAN, I., VOICULESCU M., VOICULESCU M., *Nefropatiile secundare*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1986, p. 466.

MĂNESCU N., GEORGESCU L., ROMOȘAN I., *Nefropatiile tubulo-interstițiale*, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1987, p. 149.

McCLUSKEY R. T., *Immunologic Mechanisms in Glomerular Disease*, în *Pathology of the Kidney*, Heptinstall R. H. (ed.), Edit. Little, Brown and Co., Boston, 1983, p. 301.

McCLUSKEY R. T., BHAN A. K., *Cell-Mediated Mechanismus in Renal Disease*, Kidney Int., 1982, **21**, 86.
McINTOSH R. M., OZAWA T., PERFOFT M. et al., *Immune Complex Nephritis with Autoerythrocyte Sensitisation*, New Engl. J. Med., 1977, **296**, 1265.
MUELLER G. A., MUELLER C., LIEBAN G. et al., *Strong Association of Idiopathic Membranous Nephropathy (IMN) with HLA-DR 3 and MT-2 without Involvemnt of HLA-B 18 and no Association to BF 1*, Tissue Antigens, 1981, **17**, 332.
NARUSE T., KITAMURE K., MIYAKAWA Y., SHIBATA S., *Deposition of Renal Tubular Epithelial Antigen Along the Glomerular Capillary Walls in Patients with Membranous Glomerulonephritis*, J. Immunol., 1973, **110**, 1163.
NOEL L. H., ZANETTI M., DROZ D., BARBANEL C., *Long Term Prognosis of Idiopathic Membranous Glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1979, **66**, 82.
NYBERG M., PETTERSON E., TALLQIST G., PASTERNACK A., *Survival in Idiopathic Glomerulonephritis*, Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1980, **88**, 319.
OKADA K., KAWAKAMI K., MIYAO M., OITE T., *Ultrastructural Alternation of Glomerular Anionic Sites in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 7.
OOI B. S., OOI Y. M., HSU A., HURTUBISE P. E., *Diminished Synthesis of Immunoglobulin by Peripheral Lymphocytes of Patients with Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy*, J. Clin. Invest., 1980, **65**, 789.
OOI B. S., OOI Y. M., POLLAK V. E., *Identification of Circulating Immune Complexes in a Subpopulation of Patients with Membranous Glomerulonephritis*, Clin. Immunol. Immunopathol., 1980, **16**, 447.
O'REGAN S., FONG J. S. C., DE CHADAREVIAN J. P. et al., *Treponemal Antigens in Congenital and Aquired Syphilitic Nephritis*, Ann. Intern. Med., 1976, **85**, 235.
O'REGAN S., SMITH M., DRUMMOND K. N., *Antigen in Human Immune Complexes Nephritis*, Clin. Nephrol., 1976, **6**, 417.
OSAWA G., KINOSHITA Y., MORITA T. et al., *Resolution of Diffuse Membranous Changes with Remission of Nephrotic Syndrome*, Tohoku J. Ex. Med., 1976, **120**, 177.
OZAWA T., MASS M. F., GUGGENHEIM S. et al., *Acute Immune Complex Associated with Hepatitis*, Arch. Path. Lab. Med., 1976, **100**, 484.
PACKHAM D. K., NORTH R. A., FAIRLEY N. K. et al., *Membranous Glomerulonephritis and Pregnancy*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 56.
PANAYI G. S., WOOLEY P., BATCHLEOR J. R., *HLA Antigens, Disease Manifestation and Toxic Reactions to Drugs in Rheumatoid Disease*, Brit. Med. J., 1978, **2**, 1326.
POLLAK V. E., ROSEN S., PIRANI C. L. et al., *Natural History of Lipoid Nephrosis and of Membranous Glomerulonephritis*, Ann. Int. Med., 1968, **69**, 1171.
PONTICELLI C., ZUCCHELLI P., IMBASCIATI E. et al., *Controlled Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 946.
PORTCH P. A., WILLIAMS G., *Mesangial Cells in Membranous Glomerulonephritis*, J. Clin. Pathol., 1973, **26**, 660.
PRINS E. J. L., HOORNTJE S. J., WEENING J. J. et al., *Nephrotic Syndrome in Patients on Captopril*, Lancet, 1979, **2**, 306.
RAMIREZ F., BROUHARD B. H., TRAVIS L. B., ELLIS E. N., *Idiopathic Membranous Nephropathy in Children*, J. Pediat., 1982, **101**, 677.
RAMZY M. H., CAMERON J. S., TURNER D. R. et al., *The Long-Term Outcome of Idiopathic Membranous Nephropathy*, Clin. Nephrol., 1981, **16**, 13.
RAO K. V., CROSSON J. T., *Idiopathic Membranous Glomerulo-Nephritis in Diabetic Patients*, Arch. Intern. Med., 1980, **140**, 624.
RENNKE H. G., PATEL Y., VENKATACHALAM M. A., *Glomerular Filtration of Proteins: Clearence of Anionic, Neutral and Cationic Horseradish Peroxidase in the Rat*, Kidney Int., 1978, **13**, 278.
ROITT I. M., BROSTOFF J., MALE D. K., *Immunology*, Edit. C. V. Mosby Co., St Louis, 1985, p. 6.5.
ROMOȘAN I., BARBU N., MATEESCU OANA et al., *Aspecte de imunopatologie renală în boala cronică de ficat*, Viața Medicală, 1984, **31**, 127.
ROSE J. D. G., *Membranous Glomerulonephritis, Dermatomyositis and Bronchial Carcinoma*, British Med., J., 1979, **2**, 641.
ROSS J. H., McGINTY F., BREWER D. G., *Penicillamine Nephropathy*, Nephron, 1980, **26**, 184.
ROW P. G., CAMERON J. S., TURNER D. R. et al., *Membranous Glomerulonephritis*, Quart. J. Med., 1975, **44**, 207.

SAMUELS B., LEE J. C., ENGELMAN E. P., HOPPER J., *Membranous Nephropathy in Patients with Rheumatoid Arthritis : Relationship to Gold Therapy*, *Medicine*, 1978, **57**, 319.
SHORT C. D., DYER P. A., CAIRNS S. A. et al., *A Major Histocompatibility System Haplotype Associated with Poor Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy*, Disease, Markers, 1983, **1**, 189.
SHU R. H., LIAN J. D., YANG Y. F. et al., *Glomerulonephritis in Ankylosing Spondylitis*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 169.
SWE T., *Immune Complexes in Glomeruli of Patients with Leprosy*, Leprosy Review, 1972, **42**, 282.
SIVERBERG D. S., KIDD E. G., SCHNITKA T. K., ULAN R. A., *Gold Nephropathy, A Clinical and Pathological Study*, Arch. Rheum., 1970, **13**, 812.
SINGSEN B. H., BERNSTEIN B. H., KORNREICH N. K. et al., *Mixed Connective Tissue Disease in Childhood*, J. Pediatr., 1977, **90**, 893.
SORIANO J. R., FILALGO I., VALLO A., OLIVERSOS R., *Juvenile Cirrhosis and Membranous Glomerulonephritis*, Acta Pediat. Scand., 1978, **67**, 793.
STUDD J., BLAINEY J., *Pregnancy and the Nephrotic Syndrome*, Br. Med. J., 1969, **1**, 276.
SUKI W. N., CHAVEZ A., *Membranous Nephropathy : Response to Steroids and Immunosupresions*, Am. J. Nephrol., 1981, **1**, 11.
SURIAN M., IMBASCIATI E., COSCI P. et al., *Glomerular Disease and Pregnancy*, Nephron, 1984, **36**, 101.
TAUBE D., BROWN Z., WILLIAMS D. G., *Impaired Lymphocyte and Supressor Cell Function in Minimal Change Nephropathy, Membranous Nephropathy and Focal Glomerulosclerosis*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 176.
TAYLOR T. K., SENEKKIAN, H. O., KNIGHT T. F. et al., *Membranous Nephropathy with Epithelial Crescents in a Patient with Pulmonary Sarcoidosis*, Arch. Inter. Med., 1979, **139**, 1183.
TÖRNROTH T., *Membranous Glomerulonephritis*, in *Pathology of Glomerular Diseasse*, New York, 1983, p. 125.
TÖRNROTH T., HONKANEN E., PETTERSSON E., *The Evolution of Membranous Glomerulonephritis Reconsidered : New Insights from a Study on Relapsing Disease*. Clin. Nephrol., 1987, **28**, 107.
TREW P. A., BRAVA C. G., HACOPS R. P., HOPPER J., *Renal Vein Trombosis in Membranous Glomerulopathy*, Medicine, 1978, **57**, 69.
TU W. H., PETITTI D. B., BIAVA C. G. et al., *Membranous Nephropathy : Predictors of Terminal Renal Failure*, Nephron, 1984, **36**, 118.
TUBBS R. R., VALENZUELA R., McCORMACK L. J. et al., *Gold Nephropathy*, New Engl. J. Med., 1977, **296**, 1413.
WEETMAN A. P., PICHING A. J., PUSSEL B. A. et al., *Membranous Glomerulonephritis and Autoimmune Thyroiditis*, Clin. Nephrol. , 1981, **15**, 50.
WEETMAN A. P., PINCHING A. J., PUSSEL B. A. et al., *Membranous Glomerulonephritis with Autoimmune Thyroid Disease*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 52.
WEISSENBURGER D. D., *Membranous Nephropathy, Its Association with Multicentric Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia*, Arch. Pathol. Lab. Med., 1979, **103**, 592.
WEKSLER M. E., CAREY, T., DAY N. et al., *Nephrotic Syndrome in Malignant Melanoma. Demonstration of Membrane Antigen-Antibody Complexes*, Kidney Int., **6**, 112.
ZHENG H. L., MARUYAMA T., MATSUDA S., SATOMURA K., *Neuroblastoma Presenting with the Nephrotic Syndrome*, J. Pediatr. Surgery, 1979, **14**, 414.
ZOSIN C., BARBU N., CHIOVSCHI S. et al., *Rinichiul și sarcina*, Edit. Facla, Timișoara, 1985, p. 165.
ZUCCHELLI P., CAGNOLI L., PASQUALI S. et al., *Clinical and Morphologic Evolution of Idiopathic Membranous Nephropathy*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 282.
YAMADA A., MITSUHASHI K., MIYAKAWA Y. et al., *Membranous Glomerulonephritis Associated with Eosinophilic Lymphofolliculosis of the Skin (Kimura's Disease) : Report of a Case and Review of the Literature*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 211.
YOSHIKAWA N., ITO H., YAMADA Y. et al., *Membranous Glomerulonephritis Associated with Hepatitis B Antigen in Children : A Comparation with Idiopathic Membranous*, Clin. Nephrol., 1985, **23**, 28.

11 Glomerulonefrita proliferativă mezangială

I. Romoşan, O. Golea

11.1. *Introducere*

Glomerulonefrita proliferativă mezangială (GNPMz) este o glomerulonefrită cronică, caracterizată histologic prin proliferarea celulelor mezangiale şi hipertrofia matricii mezangiale, fără afectarea aparentă a membranei bazale glomerulare (West şi colab., 1965 ; Gotoff şi calab., 1965) (fig. 11.1). În general, GNPMz este asociată cu proteinurie, hematurie şi frecvent cu sindrom nefrotic. Este important de subliniat că mai multe glomerulopatii prezintă o proliferare mezangială asociată : nefropatia cu IgA (boala Berger), nefrita din purpura Schönlein-Henoch, glomerulonefrita acută poststreptococică ş.a. Deşi proliferarea izolată a celulelor mezangiale este o reacţie glomerulară nespecifică, ar fi posibil ca GNPMz să reprezinte tipul unui grup „de aşteptare" de nefropatii glomerulare, care în evoluţie poate fi încadrată în alte entităţi anatomo-clinice glomerulare (Cameron şi colab., 1973 ; Morgan şi colab., 1984).

11.2. *Morfopatologie*

GNPMz se caracterizează în m i c r o s c o p i e o p t i c ă printr-o hipercelularitate glomerulară uniformă, datorată proliferării celulelor mezangiale, fără depozite sau îngroşări ale peretelui capilar (fig. 11.2). În mod caracteristic, toţi lobulii glomerulari prezintă acelaşi grad de leziune. În 50% din cazuri se evidenţiază şi o creştere a matricii mezangiale. În mod tipic, tubii şi interstiţiul nu sînt modificate. Arteriolele pot prezenta depuneri proteice parietale („hialinizare") (West şi colab., 1965 ; Mampaso şi colab., 1983). În stadiile avansate pot apare leziuni de scleroză mezangială, coalescenţa ghemului capilar la capsula Bowman şi zona de scleroză segmentară (Kinoshita, 1976) fig. 11.3, 11.4 şi 11.5).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă , la unii pacienţi se găsesc depozite mezangiale granulare de IgM, care se depun uneori şi în peretele capilar. În cazul în care se găsesc predominant depozite de IgA, aceste forme trebuie încadrate în boala Berger. Alteori se găsesc depuneri de IgG şi C_3 (Berger şi Galle, 1963).

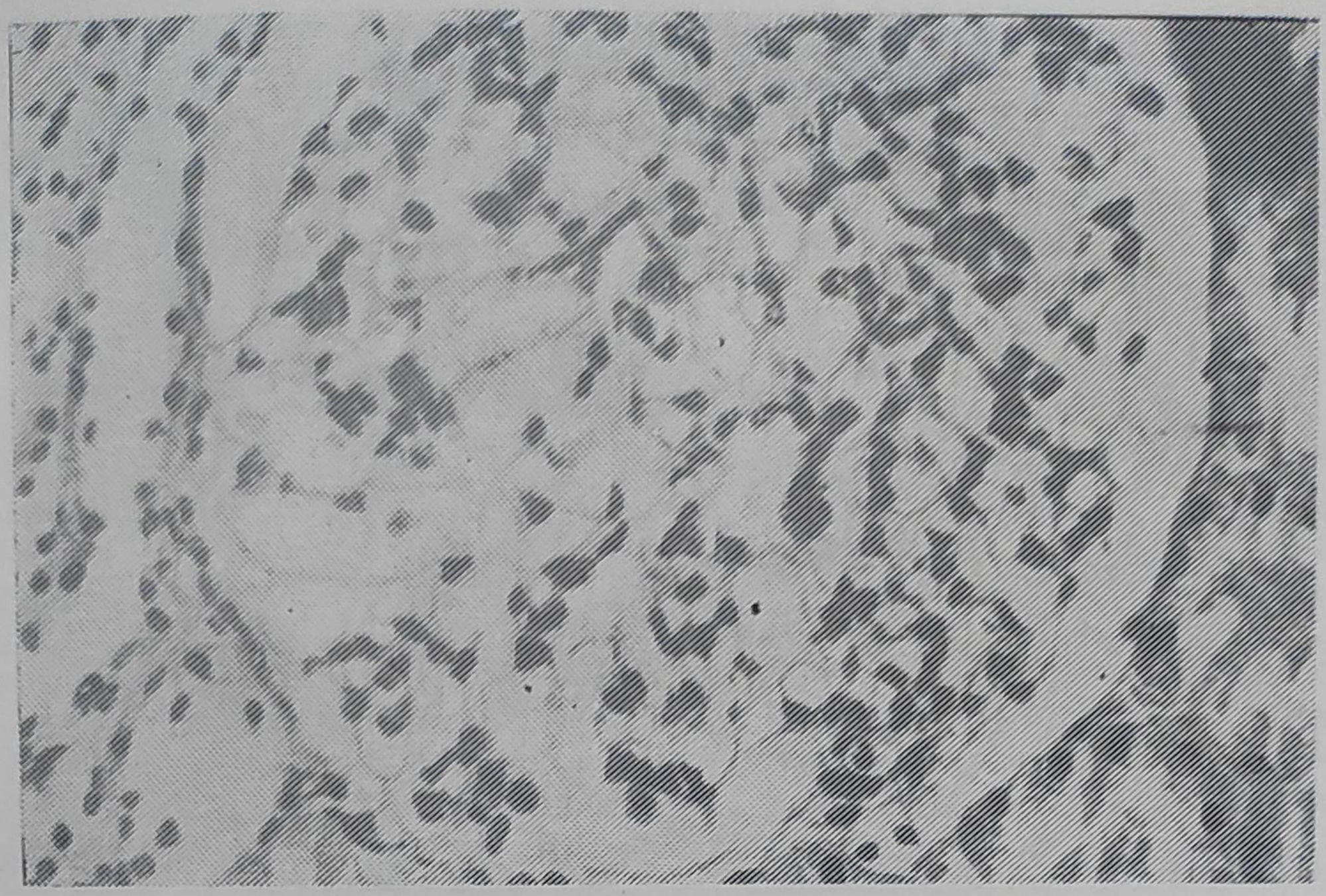


Fig. 11.1. — Glomerulonefrită proliferativă mezangială.

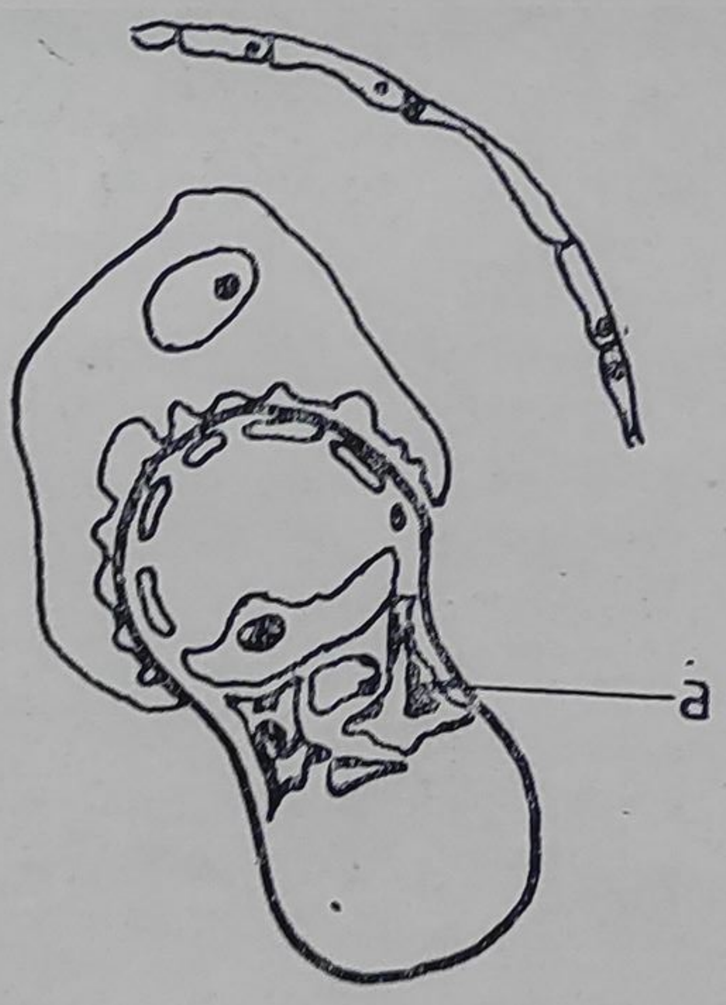


Fig. 11.2. — Glomerulonefrită mezangioproliferativă. Creşterea numărului de celule mezangiale (a).

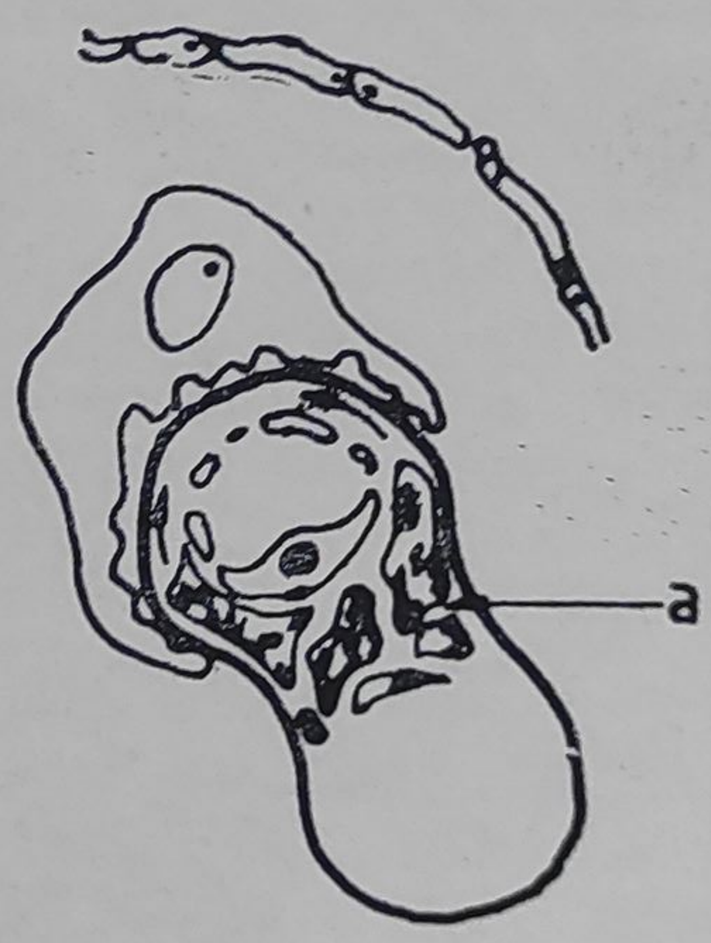


Fig. 11.3. — Proliferare mezangială. Hipercelularitate mezangială (cu extinderea matricii). Celulele mezangiale (a) tind să se interpună („alunecă") între membrana bazală şi celulele endoteliale *(săgeţile)*.

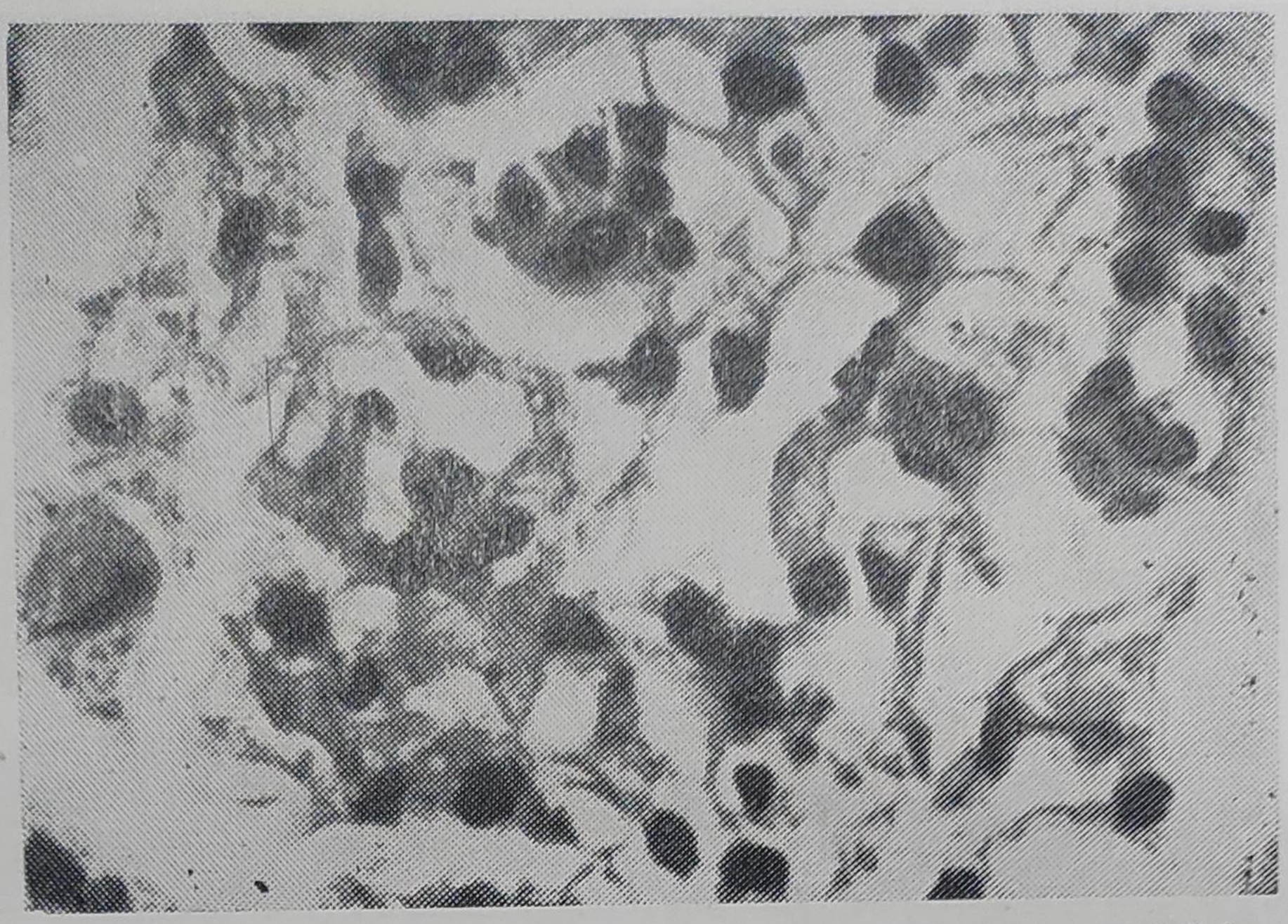


Fig. 11.4. — Proliferarea celulelor mezangiale și turgescența celulelor endoteliale.

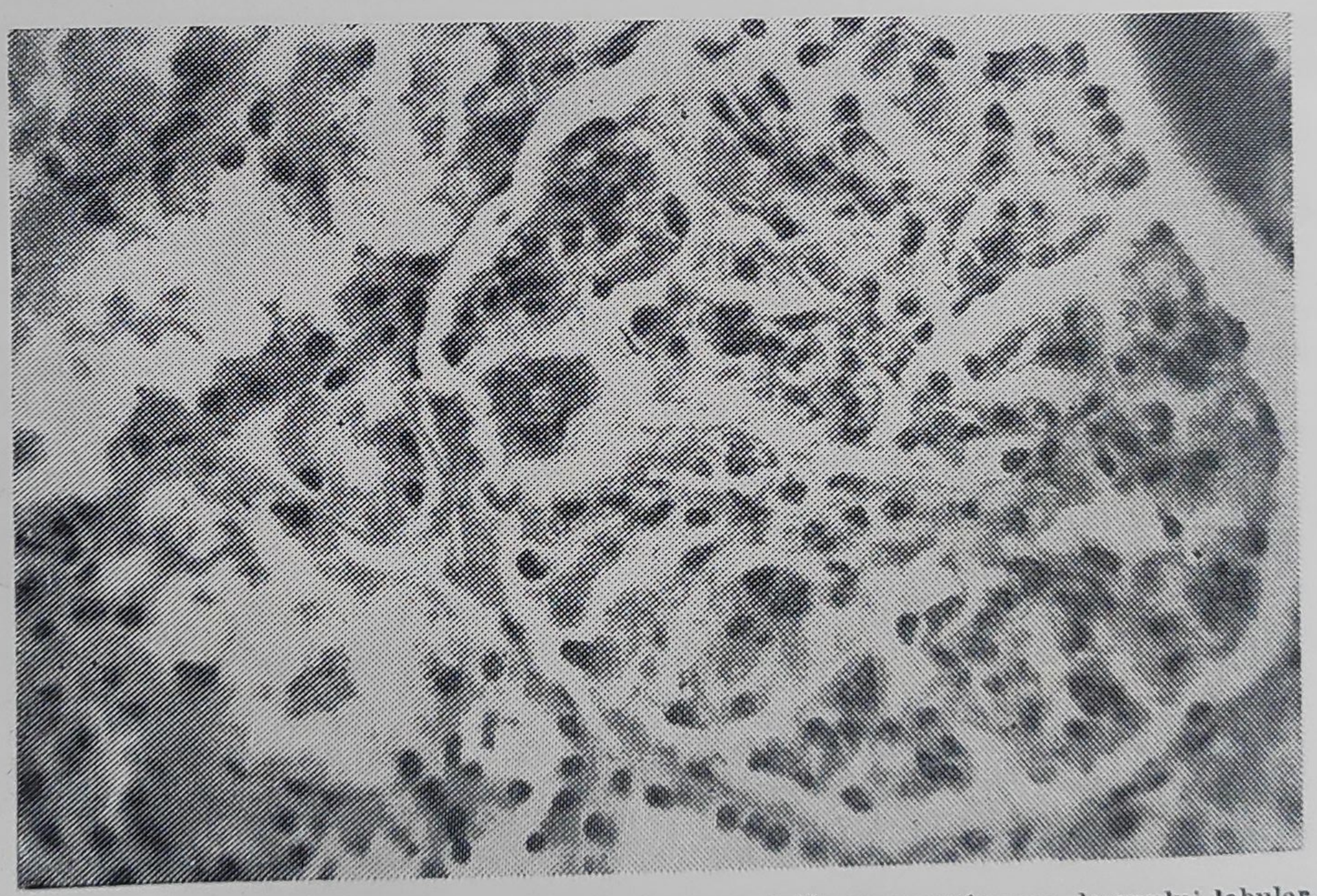


Fig. 11.5. — Glomerulonefrită proliferativă mezangială, cu accentuarea desenului lobular.

În microscopie electronică, modificările interesează şi pereţii capilari glomerulari. Se remarcă hipertrofia matricii mezangiale şi proliferarea celulelor mezangiale. În 1/3 — 2/3 din cazuri apar depozite mezangiale electronodense (Cohen şi Border, 1983).

11.3. *Patogeneza*

Modificările din imunofluorescenţă sugerează un mecanism patogenetic imun (Germuth şi Rodriguez, 1973 ; Cohen şi colab., 1978 ; Lawlar şi colab., 1980). Totuşi, apariţia unei proliferări mezangiale în absenţa depozitelor imunoglobulinice nu poate fi încă explicată. Unele studii au arătat că şi trombocitele ar fi implicate în dezvoltarea şi progresiunea glomerulopatiei (George şi colab., 1974 ; şi 1975 ; Parbtani şi colab., 1980), iar starea de hipercoagulabilitate la pacienţii cu sindrom nefrotic este asociată creşterii activităţii plachetare şi cu creşterea nivelului factorilor coagulării (Kendall şi colab., 1971). Adeziunea plachetară, depunerea de fibrină, ca şi eliberarea de substanţe inflamatorii şi vasoactive duc la leziuni ale suprafeţei capilarelor glomerulare (Duffy şi colab., 1970 ; Cochrane, 1971 ; Clark şi colab., 1976 ; Remuzzi şi colab., 1979 ; Kuhlmann şi colab., 1981). S-a sugerat, în rare cazuri, transmiterea familială legată de cromozomul X (Stutchfield şi colab., 1986).

11.4. *Tabloul clinico-biologic*

Incidenţa exactă a GNPMz nu este cunoscută. Totuşi, se estimează că boala este întîlnită la mai puţin de 5% din biopsiile renale la copii şi adulţi prezentînd sindrom nefrotic (Cohen şi colab., 1978).

Glomerulonefrita proliferativă mezangială se manifestă de obicei (30 — 80% din cazuri) cu proteinurie neselectivă şi/ sau hematurie microscopică asimptomatică. Glomerulonefrita poate însă să prezinte în evoluţie sindrom nefrotic şi/sau insuficienţă renală la 25% din pacienţi, iar la 35% se găseşte hipertensiune arterială ; complementul seric este în limite normale, iar în 50% din cazuri sînt prezente complexe imune circulante (Waldherr, 1978 ; Katafuchi şi colab., 1987).

Majoritatea cazurilor de GNPMz sînt primitive, dar leziuni similare pot fi constatate în alte nefropatii, cu care trebuie realizat diagnosticul diferenţial : glomerulonefrita acută poststreptococică în faza de vindecare, nefropatia lupică, nefrita din purpura Schönlein-Henoch, precum şi alte nefropatii glomerulare asociate cu SN (glomerulopatia cu leziuni minime, hialinoza glomerulară şi focală, glomerulonefrita membranoasă şi glomerulonefrita membrano-proliferativă) (Bhasin şi colab., 1978).

11.5. *Evoluţie şi prognostic*

Evoluţia naturală a SN asociat GNPMz este variabilă şi de obicei neinfluenţată de tratament (Brown şi colab., 1979). Un număr redus de pacienţi prezintă remisiuni prelungite, care apar în mod spontan sau

sub corticoterapie. Majoritatea au însă o evoluţie progresivă, cu proteinurie permanentă spre insuficienţă renală cronică în cîţiva ani, deşi există perioade de remisiune. Leziunile histologice persistă şi pot apare în plus leziuni tubulo-interstiţiale de tip infiltrativ sau sclerogen (Katafuchi şi colab., 1987) sau hialinoză segmentară şi focală (Cameron şi colab., 1973), care accentuează evoluţia spre insuficienţă renală terminală (Bader şi colab., 1980 ; Bohle şi colab., 1981 ; Bennett şi colab., 1982).

11.6. *Tratamentul*

Este nesatisfăcător, majoritatea cazurilor fiind corticorezistente. Atunci cînd leziunile sînt mai puţin severe şi nu există alte contraindicaţii, se poate încerca un tratament de 6—8 săptămîni cu corticosteroizi, asociat sau nu cu imunosupresoare (ciclofosfamidă sau clorambucil) (Cameron şi colab., 1973) sau o triplă asociere de ciclofosfamidă (1,5 mg/kg corp/zi, 6 luni) cu Dipiridamol (300 mg/zi/36 luni) şi warfarină în doze mici, timp de 36 luni (Futrakul şi colab., 1981 ; Woo şi colab., 1987). Tratamentul asociat poate duce la scăderea proteinuriei ; el ar încetini deteriorarea funcţiei renale şi, implicit, dezvoltarea insuficienţei renale terminale. Sindromul nefrotic şi leziunile glomerulare pot recidiva după transplantare. Unii autori recomandă în aceste cazuri aplicarea plasmaferezei (McKenzie şi colab., 1979 ; Solomon şi colab., 1981).

Bibliografie

BADER R., BADER K., GRUND K. E. et al., *Structure and Function of the Kidney in Diabetic Glomerulosclerosis, Correlations between Morphological and Functional Parameters*, Path. Res. Pract., 1980, **167**, 204.

BENNETT W. M., WALKER R. G., KINCAID-SMITH P., *Renal Cortical Interstitial Volume in Mesangial Nephropathy, Dissociation from Creatinine Clearence in Serially Biopsied Patients*, Lab. Invest., 1982, **47**, 330.

BERGER J., GALLER P., *Depots dense au sein de membranes basales du rein.*, Presse Méd., 1963, **71**, 2251.

BHASIN H. K., ABUELO J. G., NAYAK T., ESPARZA A. R., *Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, Lab. Invest. 1978, **39**, 21.

BOHLE A., GISE H. V., MACKENSEN-HAEN S., STARK-JACOB B., *The Obliteration of the Postglomerular Capillaries and its Influence upon the Function of Both Glomeruli and Tubuli, Functional Interpretation of Morphologic Findings*, Klin. Wschr., 1981, **59**, 1043.

BROWN E. A., UPADHAYAYA K., HAYSLETT J. P. et al., *The Clinical Course of Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, Medicine, 1979, **58**, 295.

CAMERON J. S., OGG C. S., TURNER D. R., WELLER R. O., *Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, în *Glomerulonephritis : Morphology, Natural History and Treatment*, Kincaid Smith, P., Matthew T. H., Becker E. L. (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 263.

CLARK W. F., FRIESEN M., LINTON A. L., LINDSAY R. M., *The Platelets as a Mediator of Tissue Damage in Immune Complex Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1976, **6**, 287.

COCHRANE C. G., *Mechanisms Involved in the Deposition of Immune Complexes in Tissues*, J. Exp. Med., 1971, **134**, 75.

COHEN A. H., BORDER W. A., *Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, în *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.39.

COHEN A. H., BORDER W. A., GLASSOCK R. J., *Nephrotic Syndrome with Glomerular Mesangial IgM Deposits*, Lab. Invest., 1978, **38**, 610.

DUFFI J. L., CINQUE T., GRISHMAN E., CHURG J., *Intraglomerular Fibrin, Platelet Aggregation and Subendotelial Deposits in Lipoid Nephrosis*, J. Clin. Invest., 1970, **49**, 251.

FUTRAKUL P., POSHIACHINDA M., MITRAKUL C., *Hypercoagulopathy in the Nephrotic Syndrome : Use of Anticoagulation*, in Proc. 8th Int. Congr. Nephrol., Zurukzoglu, Papadimitriou, Pyrpasopoulos, Soin (eds.), Edit. Karger, Germering, 1981, p. 297—304.

GEORGE C. R. P., SLICHTER S. J. et al., QUADRACCI L. J., *A Kinetic Evaluation of Hemostasis in Renal Disease*, New Engl. J. Med., 1974, **291**, 1111.

GEORGE C. R. P., CLARK W. F., CAMERON J. S., *The Role of Platelets in Glomerulonephritis*, in *Advances in Nephrology*, Hamburger J., Crosnier J., Maxwell M. H. (eds.), Year Book Med. Publ., Chicago, 1975, **5**, p. 19.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 147.

GOTOFF S. P., FELLERS F. X., VARWE G. P. et al., *The Beta-1C Globulin in Childhood Nephrotic Syndrome : Laboratory Diagnosis of Progressive Glomerulonephritis*, New Engl. J. Med., 1965, **273**, 524.

KATAPUCHI R., TAKEBAYASHI S., TAGUCHI T., HARADA T., *Structural-Functional Correlation in Serical Biopsies from Patients with Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1978, **28**, 169.

KENDALL A. G., LOHMANN R. C., DOSSETOR J. B., *Nephrotic Syndrome, a Hypercoagulable State*, Arch. Int. Med., 1971, **127**, 1021.

KINOSHITA Y., *Histologic Aspects of Glomerulonephritis*, in *Glomerulonephritis*, Georg Thieme Publ., Stuttgart, 1976, p. 79.

KUHLMANN U., STEURER J., RHYMER K. et al., *Platelet Aggregation and Beta-Thromboglobulin Levels in Nephrotic Patients*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 229.

LAWLER W., WILLIAMS G., TARPEY P., MALLICK N. P., *IgM Associated Primary Diffuse Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, J. Clin. Path., 1980, **33**, 1029.

MAMPASO F., LEYBA-COBIAN F., MARTINEZ-MONTERO J. C. et al., *Mesangial Proliferative Glomerulonephritis with Unusual Intramembranous Granular Dense Deposits*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 92.

McKENZIE P. E., TAYLOR A. E., WOODRUFFE A. J. et al., *Plasmapheresis in Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1979, **12**, 97.

MORGAN A. G., SHAH D. J., WILLIAMS W., FORRESTER T. E., *Proteinuria and Glomerular Disease in Jamaica*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 205.

PARBTANI A., FRAMPTON G., CAMERON J. S., *Platelet and Plasma Serotonin Concentrations in Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1980, **14**, 112.

REMUZZI G., MECCA G., MARCHESI D. et al., *Platelet Hyperaggregability and the Nephrotic Syndrome*, Thromb. Res., 1979, **16**, 245.

ROMOȘAN I., *Nefropatia cu IgA (boala Berger)*, Med. Int., București, 1985, **27**, 21.

SOLOMON L. R., CAIRNS S. A., LAWLER W. et al., *Reduction of Post-Transplant Proteinuria Due to Recurrent Mesangial Proliferative (IgM) Glomerulonephritis Following Plasma Exchange*, Clin. Nephrol. 1981, **16**, 44.

STUTCHFIELD P. R., WHITE R. H. R., CAMERON A. H. et al., *X-Linked Mesangiocapillary Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 150.

WALDHERR R., GUBLER M. C., LEVY M. et al., *The Significance of Pure Diffuse Mesangial Proliferation in Idiopathic Nephrotic Syndrome*, Clin. Nephrol., 1978, **10**, 171.

WEST C. D., McADAMS A. J., McCONVILLE J. M. et al., *Hypocomplementemic and Normocomplementemic (Chronic) Glomerulonephritis ; Clinical and Pathologic Characteristics*, J. Pediat., 1965, **67**, 1089.

WOOD K. T., EDMONDSON R. P.S. YAP H. K. et al., *Effects of Triple Therapy on the Progression of Mesangial Proliferative Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 56.

12 Glomerulonefrita membrano-proliferativă

I. Romoşan, O. Golea

12.1. *Introducere*

Glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP) sau mezangiocapilară reprezintă o formă de glomerulonefrită cronică cu caractere histologice distinctive, patogeneză specifică şi unele particularităţi clinico-biologice. GNMP a fost pentru prima dată distinsă de West şi Gotoff în 1965 drept o formă hipocomplementemică de glomerulonefrită, fapt infirmat de studii ulterioare.

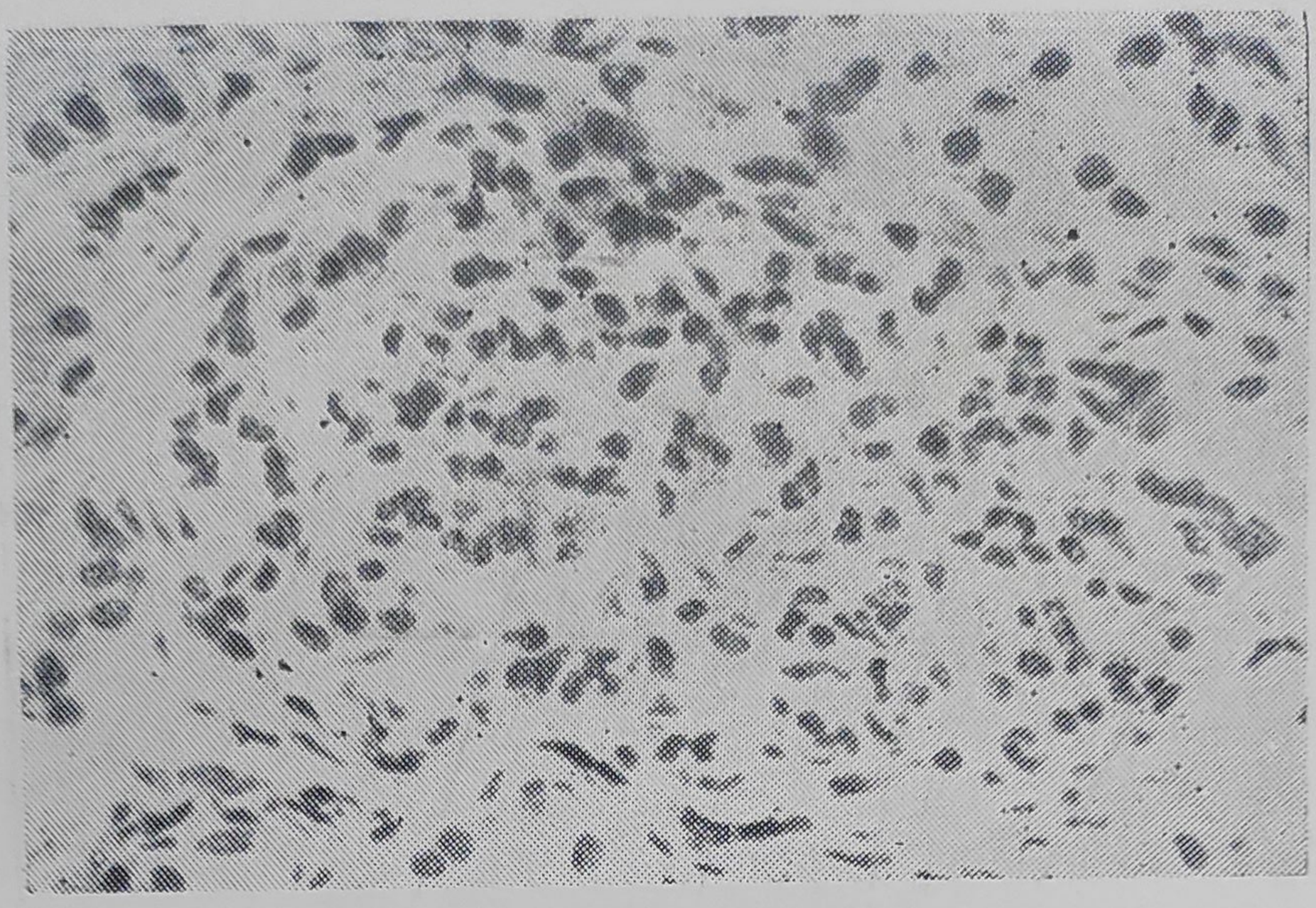
Studiile morfologice în microscopie electronică au arătat în plus că în GNMP există trei tipuri distincte, fiecare reprezentînd o entitate histologică. Trebuie menţionat că glomerulonefrita lobulară, caracterizată prin depozite hialine marcate în zona centrolobulară, este în prezent considerată drept o variantă a celor 3 tipuri morfologice de GNMP.

Pentru boala recunoscută în prezent drept GNMP s-au folosit mai multe s i n o n i m e : glomerulonefrită cronică lobulară, glomerulonefrită parieto-proliferativă, glomerulonefrită mixtă (membranoasă şi proliferativă), glomerulonefrită mezangio-capilară şi glomerulopatie membrano-proliferativă.

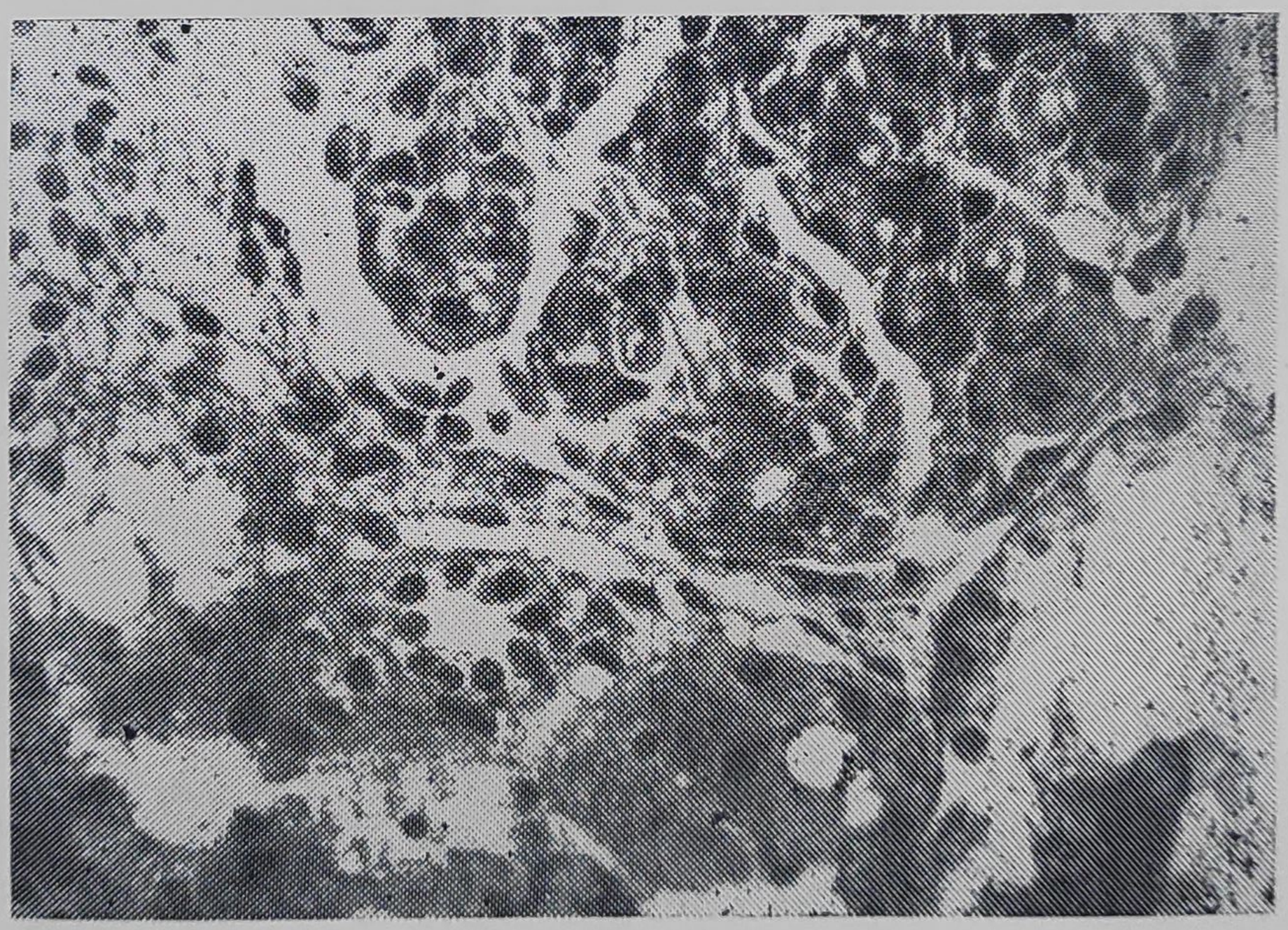
C a i n c i d e n ţ ă, GNMP ar reprezenta după diverşi autori 8—9% din nefropatiile glomerulare, 17% din glomerulonefritele cronice şi aproximativ 40% din sindroamele nefrotice primitive (West şi McAdams, 1983), fiind mai frecventă (50% din cazuri) la adolescenţi şi adulţii tineri în jurul vîrstei de 20 de ani (West, 1976; Georgescu, Mănescu şi Romoşan, 1983). Dintre cele 3 forme histologice ale GNMP, tipul I este cel mai frecvent (45%), urmat de tipul II (35%) şi de tipul III (20%). Repartiţia pe sexe este aproximativ egală (Habib şi colab., 1975).

12.2. *Morfopatologie*

Glomerulonefrita membrano-proliferativă se caracterizează prin îngroşarea anselor capilare (datorită imunodepozitelor subendoteliale şi interpunerii mezangiului), asociată cu proliferarea celulelor endocapilare şi mezangiale (fig. 12.1—12.3).



a



b

Fig. 12.1.a, b — Glomerulonefrită membrano-proliferativă.

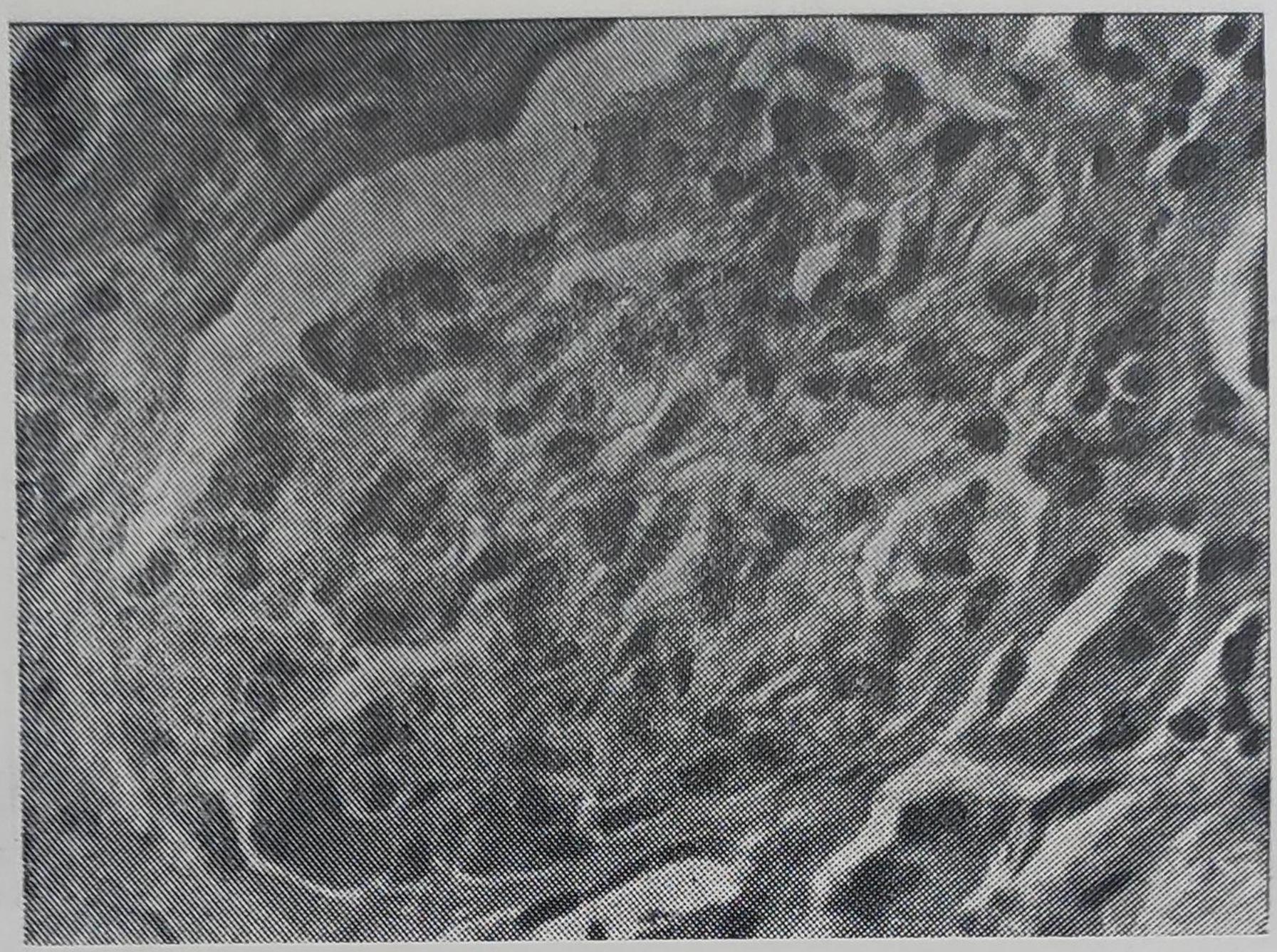


Fig. 12.1.c — Glomerulonefrită membrano-proliferativă.

Fig. 12.2. — Glomerulonefrită membrano-proliferativă cu accentuarea desenului lobular.

Fig. 12.3. — Proliferarea celulelor endocapilare (CE). Celulă mezangială (CM) (ME × 21 000).

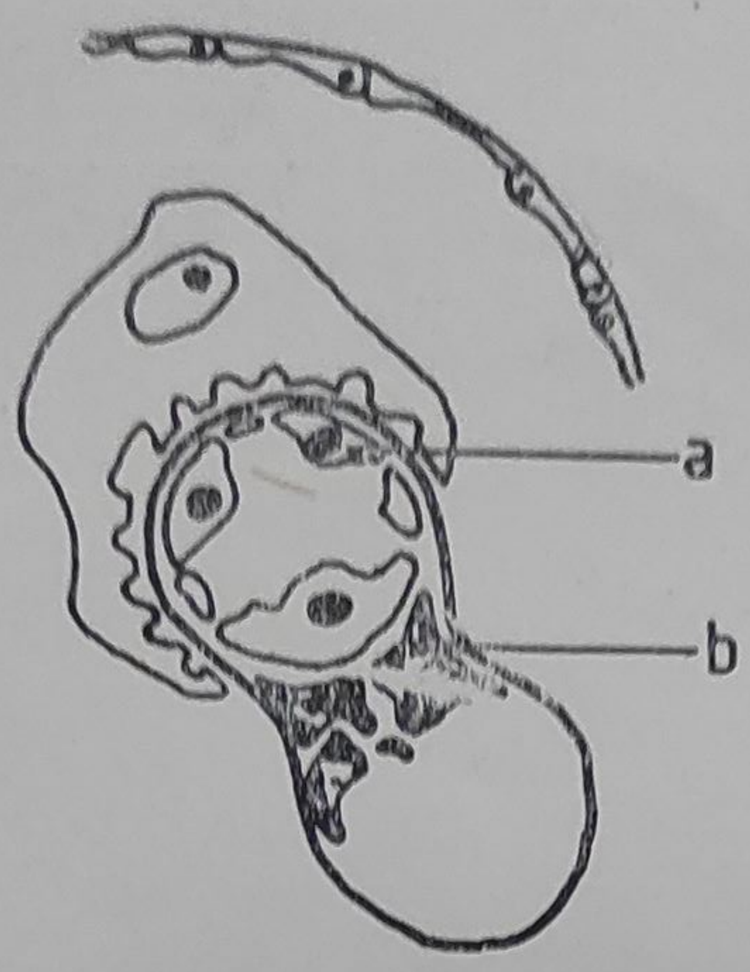
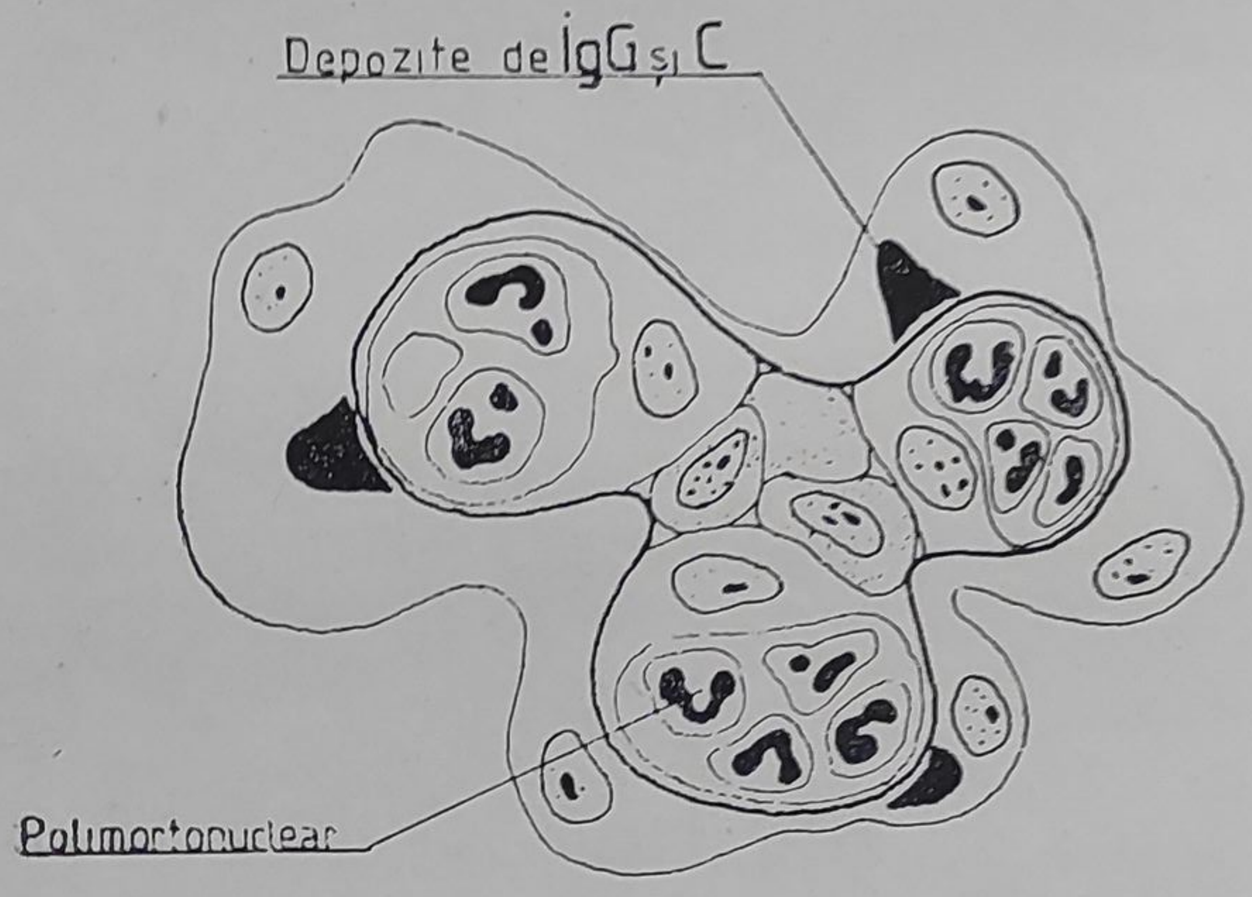


Fig. 12,4. — Proliferare endocapilară. Creşterea numărului de celule endoteliale (a) mezangiale (b).



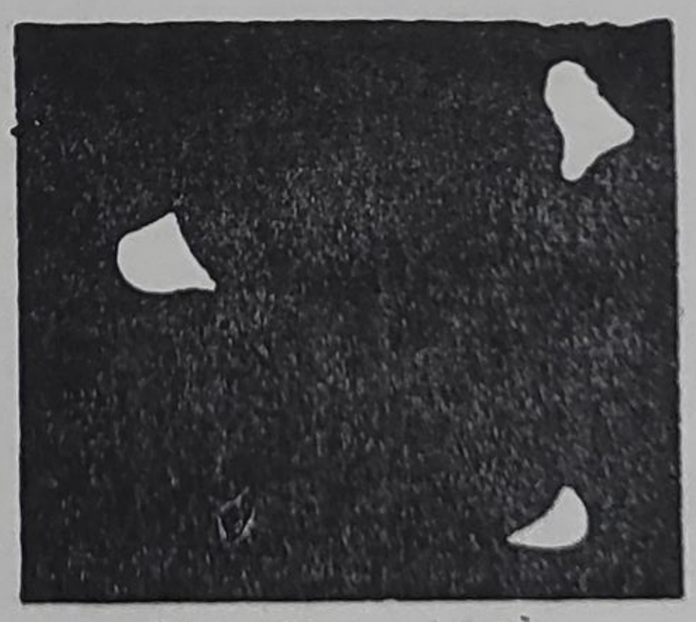


Fig. 12.5. — Glomerulonefrită proliferativă endocapilară acută.

În microscopie optică şi electronică, diferenţierea histologică a celor 3 tipuri de GNMP se face pe baza poziţiei depozitelor glomerulare şi a modificărilor membranei bazale a capilarelor (MBG) (tabelul nr. 12.1).

Tabelul nr. 12.1

Tipurile histologice ale GNMP (după Kim şi colab., 1982; West şi McAdams, 1983)

Tipul de GNMP	Caracterizarea membranei bazale	Localizarea depozitelor glomerulare	Hipercelularitatea şi interpoziţia celulelor mezangiale
I	Intactă	Subendotelial şi mezangial	++++
II	Depozite intramembranoase înlocuind *lamina densa*	Intramembranos, subendotelial (*humps*-uri) (în 50%), mezangial	+ la ++
III	Ruptă, dedublată şi fenestrată	Subendotelial, subepitelial şi mezangial	± la +

În tipul I, depozitele subendoteliale sînt asociate cu o membrană bazală de aspect normal (fig. 12.4 şi 12.5).

În timpul II (Berger şi Galle, 1962), membrana bazală glomerulară este în mare măsură înlocuită de depozite dense („boala depozitelor dense"), care pot fi găsite pe suprafaţa externă a capsulei Bowman, în membrana bazală şi în tubii proximali (Habib şi colab., 1973). Depozitele subendoteliale sînt de obicei difuze, fiind asemănătoare *humps*-urilor descrise în glomerulonefrita acută poststreptococică (Seelig H. P. şi Seelig R., 1977; Anders şi Thoenes, 1975). (fig. 12.6—12.9).

În tipul III, prin impregnarea argentică se remarcă depozite subepiteliale şi subendoteliale, asociate cu îngroşarea, dedublarea, ruperea şi fenestrarea MBG, ca şi tendinţă la formarea unei noi MBG. Alteori, depozitele sînt iniţial distribuite focal sau segmentar (Habib şi colab., 1975; Sibley şi Kim, 1985), devenind, în evoluţie, de tip difuz (Kher şi colab., 1982) (fig. 12.10 şi 12.11).

În toate cele 3 tipuri există atît în microscopia optică, cît şi în cea electronică diverse grade de proliferare mezangială, probabil secundară prezenţei de depozite mezangiale.

Cea mai intensă proliferare se întîlneşte la tipul I, în care mezangiul poate constitui 80% din volumul glomerulului. În asociere cu proliferarea, citoplasma celulelor mezangiale sau celulele mezangiale în totalitate se dispun parţial sau complet în jurul capilarelor glomerulare, în spaţiul dintre membrana bazală şi endoteliul capilar. Această interpoziţie duce la îngroşarea marcată a peretelui capilar şi, împreună cu proliferarea celulelor mezangiale, poate obstrua lumenul capilar. O altă caracteristică a tipului I a GNMP este creşterea volumului glomerulilor datorită leziunilor proliferative.

În tipul II de GNMP, deşi sînt prezente depozite mezangiale, proliferarea şi interpoziţia celulelor mezangiale între membrana bazală şi endoteliul capilar este mai puţin marcată. Peretele capilar glomerular este în acest tip mult îngroşat („boala depozitelor dense" = BDD).

În tipul III de GNMP, proliferarea mezangială este mai redusă şi frecvent segmentală faţă de celelalte tipuri histologice, unde este în general mai intensă şi mai difuză (Burkholder şi colab., 1970; Mrozowicz-Picken şi Wrzolkowa, 1980; Davis şi colab., 1981; Strife şi colab., 1984).

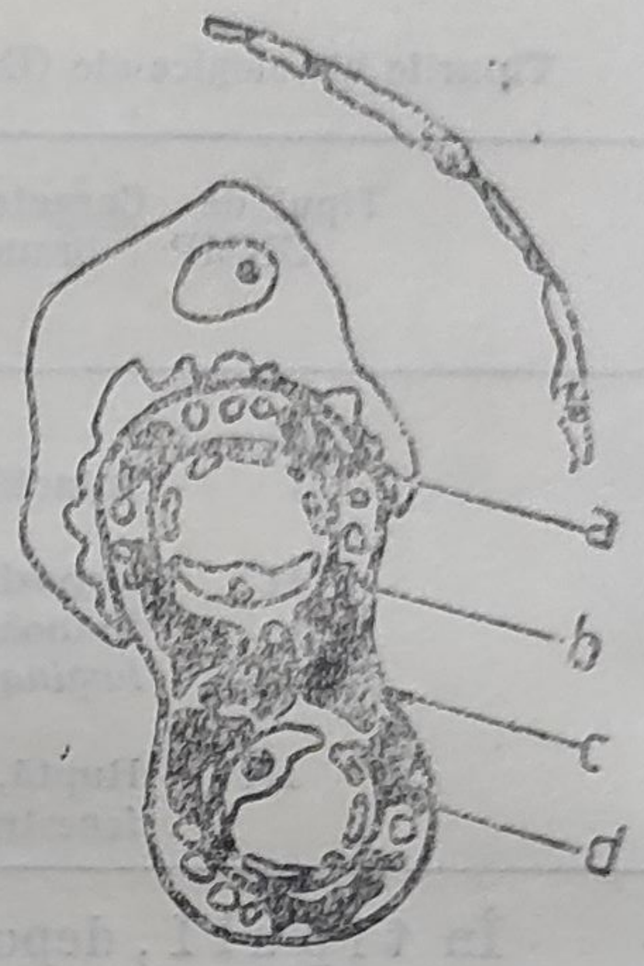
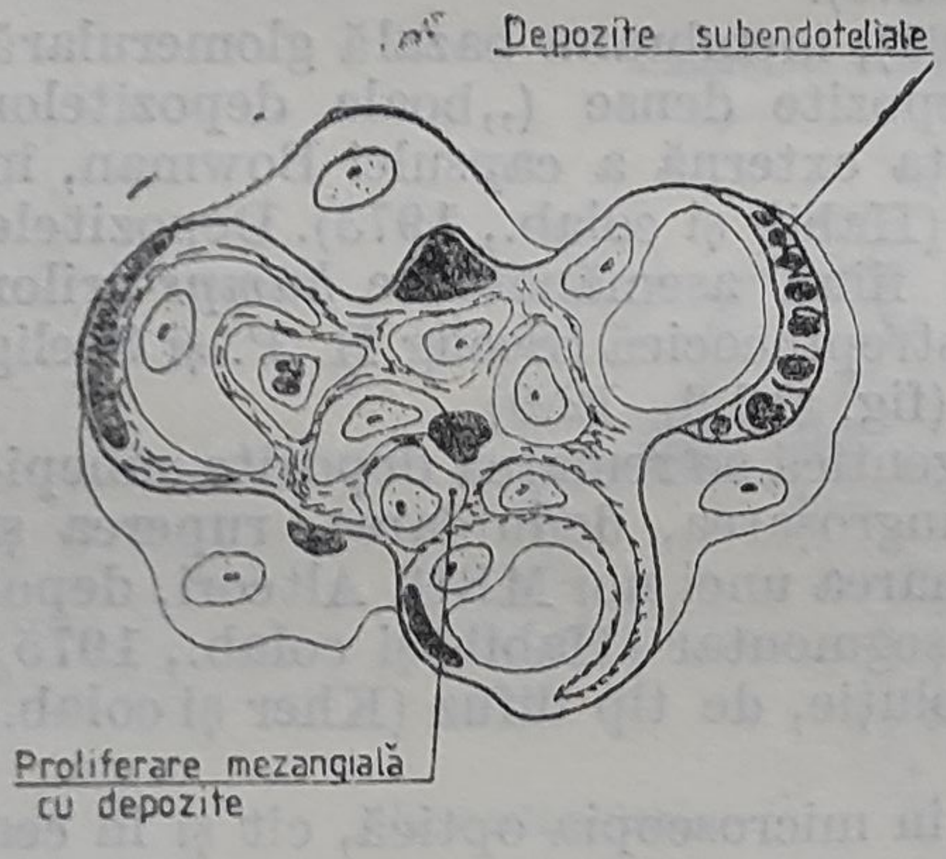


Fig. 12.6. — Glomerulonefrită membranoproliferativă (mezangiocapilară). Între celulele endoteliale şi membrana bazală se interpun celule mezangiale proliferate (a) şi depozite (b). Membrana bazală este îngroşată (c) şi „dedublată" prin apariţia unei foiţe noi subendoteliale (d).



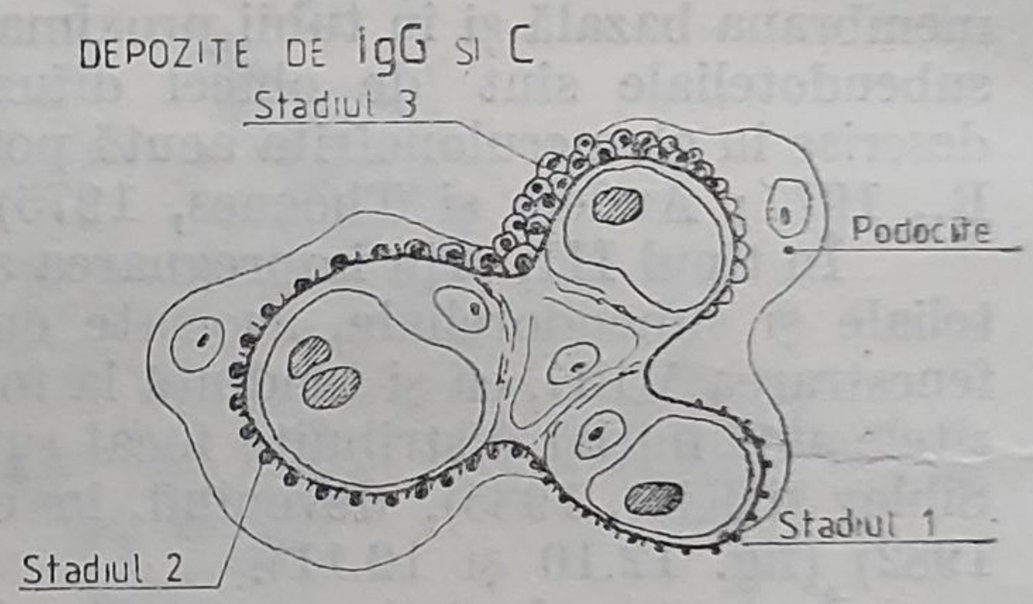


Fig. 12.7. — Glomerulonefrită membrano-proliferativă.

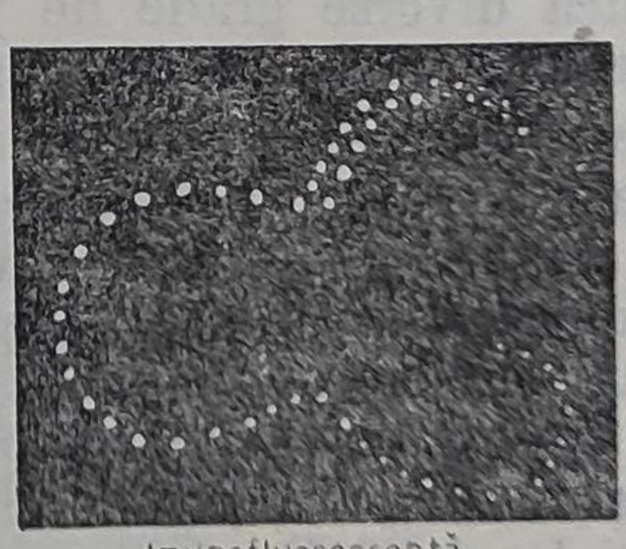
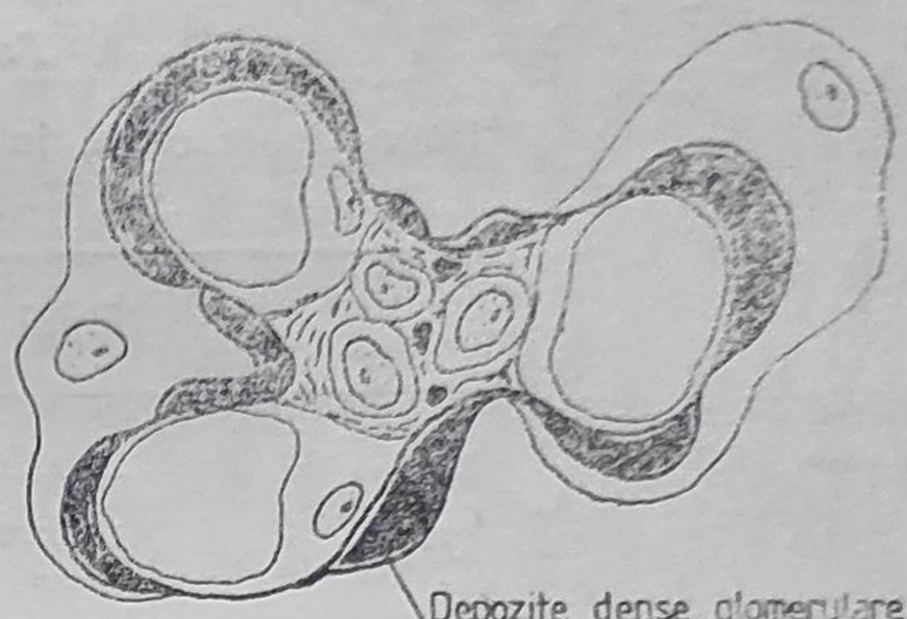


Fig. 12.8. — Glomerulonefrită cu depozite extramembranoase.

Glomerulonefrita lobulară este o formă de GNMP cu zone de hialinoză centrolobulară marcată şi reprezintă de obicei o variantă a



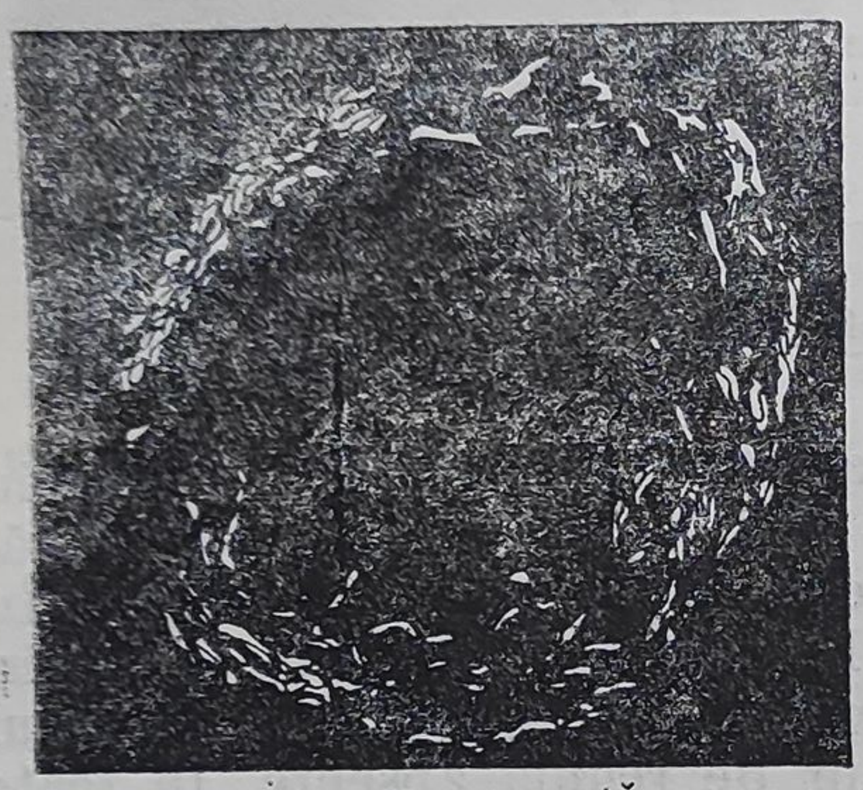


Fig. 12.9. — Glomerulonefrită extracapilară.

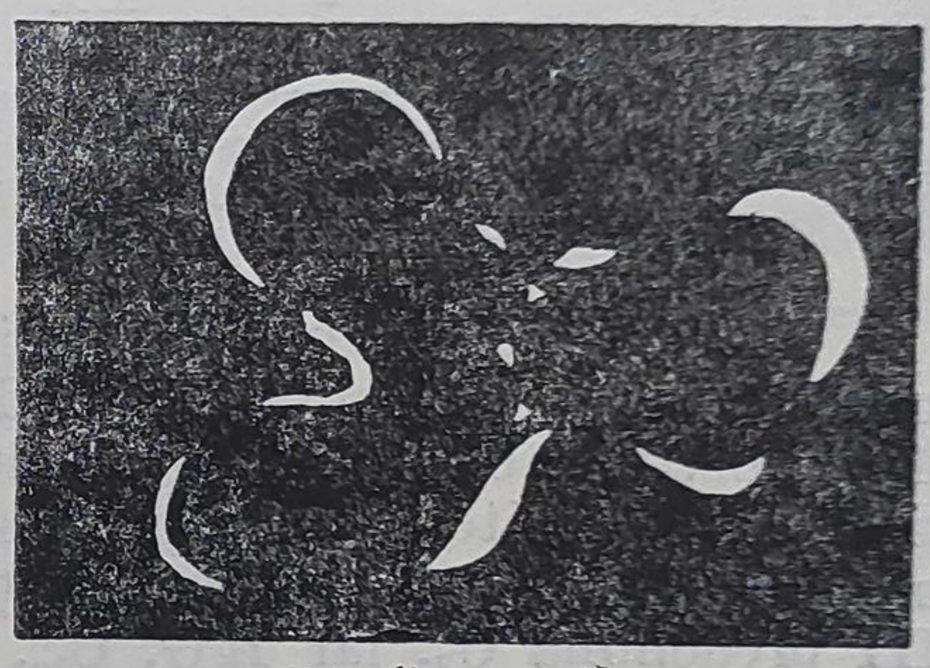


Fig. 12.11. — Glomerulonefrită cu depozite dense.

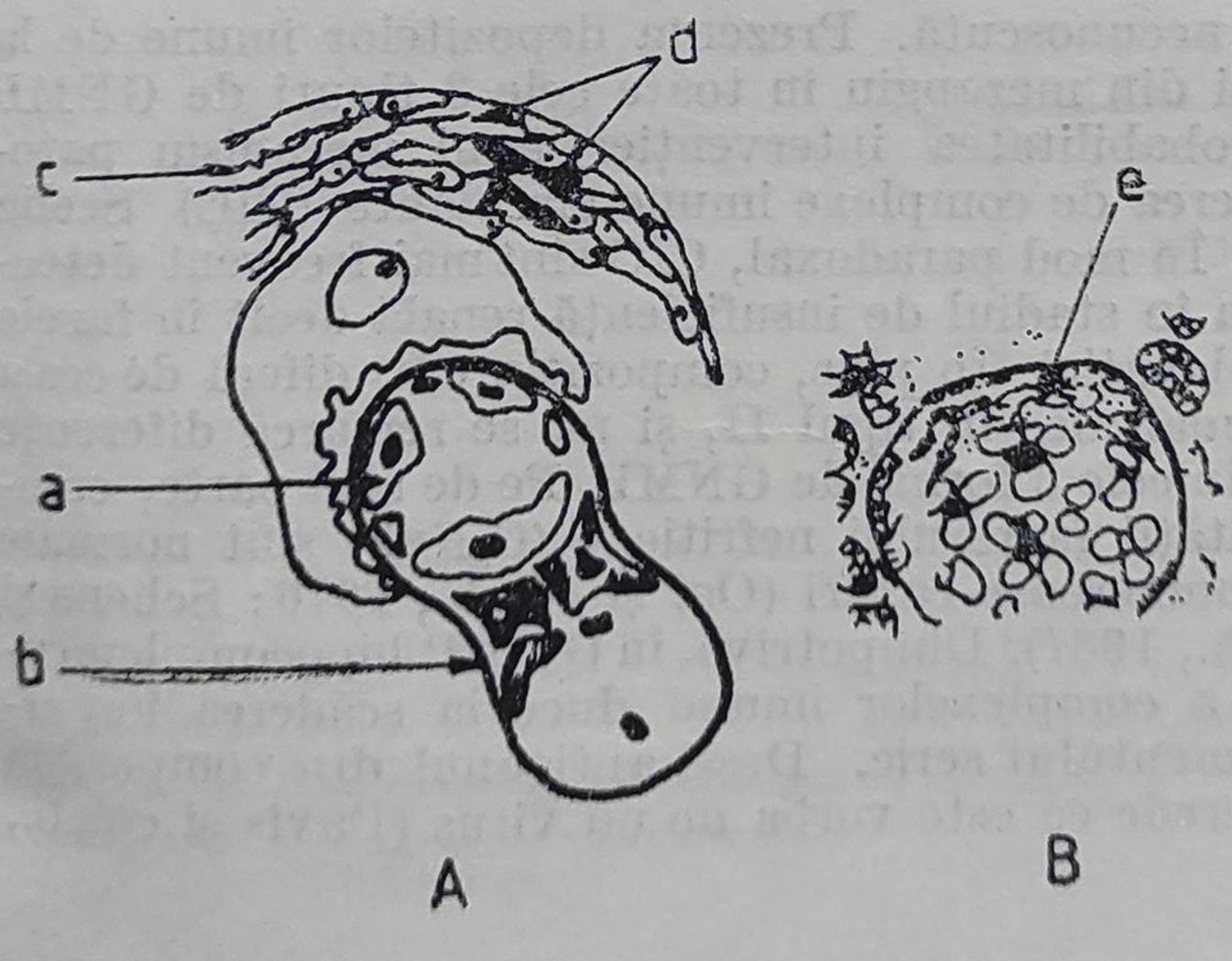


Fig. 12.10. — Proliferarea endo- și extracapilară. A. Creșterea numărului de celule endoteliale (a) și mezangiale (b), alături de proliferarea celulelor capsulare parietale (c). Depozite de material „fibrinoid" (d) între celulele capsulare. B. Aspectul de semilună (e) pe care îl realizează proliferarea extracapilară în glomerul, comprimînd ghemul vascular.

tipului I. În rare cazuri, depozitele dense sînt prezente şi în membrana bazală şi desemnează GN lobulară drept o variantă a tipului II de GNMP (Strife şi colab., 1982 şi 1984).

Şi în i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă există diferenţe între cele 3 tipuri histologice ale GNMP (tabelul nr. 12.2).

Tabelul nr. 12.2

Imunofluorescenţa in GNMP (după West şi McAdams, 1983)

	Tipul I	Tipul II	Tipul III
IgG	+++	0−++	0−+
C_{1q}	+++	0	0
C_4	++	0−+	0−+
C_3	++++	+++	+++
Properdina	+++	0 sau urme	++
C_3b INA*	0	0	0
C_4 bp**	++	++	0 la +
B_1 H	++	++	++

* inactivatorul C_3 b ;
** *C_4 binding protein* sau cofactorul inactivatorului C_4b C_3b.

Depozitele în tipul I sînt similare ca structură cu cele observate în nefropatia lupică, conţinînd predominant IgG, C_3, C_{1q}, C_4 şi properdină, fiind distribuite lobular la nivelul peretelui capilar şi în mezangiu. În tipul II, depozitele sînt difuz distribuite la nivelul glomerulilor şi conţin mai ales C_3, C_{1q} şi C_4 şi mai puţin properdină, IgG şi/sau IgM. În tipul III predomină C_3, iar IgG, C_{1q}, şi C_4 sînt de regulă absente. În toate tipurile de GNMP, complementul este activat pe cale clasică (Kim şi colab., 1979; West şi McAdams, 1983).

12.3. *Patogeneza*

Patogeneza GNMP necunoscută. Prezenţa depozitelor imune de la nivelul anselor capilare şi din mezangiu în toate cele 3 tipuri de GNMP (fig. 12.12) sugerează probabilitatea intervenţiei unui mecanism patogenetic imun, prin depunerea de complexe imune circulante (CIC) Seelig H. P. şi Seelig R., 1977). În mod paradoxal, CIC sînt mai frecvent detectabile la debutul bolii sau în stadiul de insuficienţă renală decît în fazele de activitate ale glomerulopatiei. În plus, compoziţia CIC diferă de cea a depozitelor glomerulare, mai ales în tipul II, şi nu se remarcă diferenţe între nivelul seric al CIC în cele 3 forme de GNMP. Pe de altă parte, complementul şi titrul activităţii factorului nefritic C_3(C_3NeF) sînt normale sau doar uşor reduse în numeroase cazuri (Ooi şi colab., 1976; Schena şi colab., 1982; Sato şi colab., 1987). Dimpotrivă, în GNMP hipocomplementemică, formarea rapidă a complexelor imune duce la scăderea importantă a nivelului complementului seric. Deşi antigenul din compoziţia CIC este necunoscut, se crede că este vorba de un virus (Davis şi colab., 1981).

Fig. 12.12. — Depozite granulare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare și în mezangiu. Imunofluorescență.

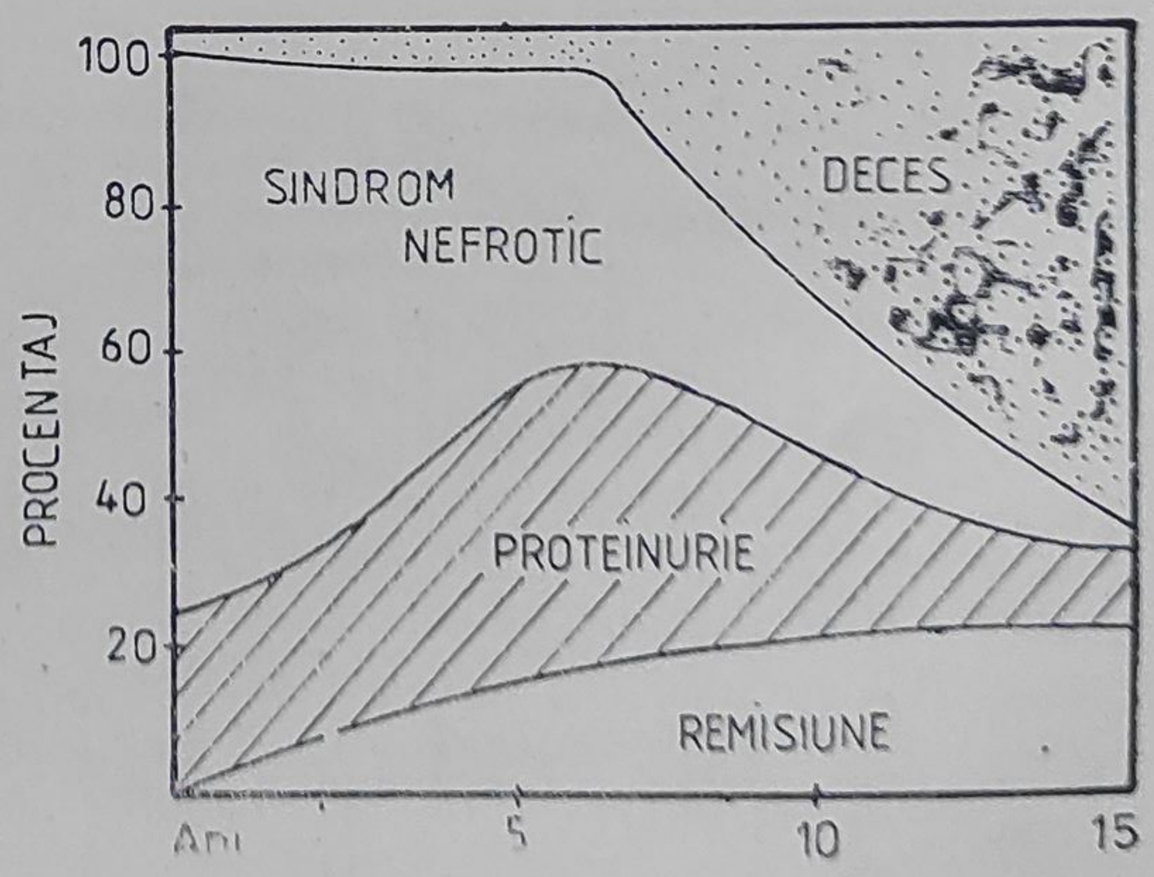


Fig. 12.13. — Evoluția și prognosticul glomerulonefritei cronice membrano-proliferative.

S-a mai sugerat (Cameron şi colab., 1983) că fixarea fracţiunii C_3 în GNMP de tip II poate fi un fenomen nespecific, fără semnificaţie imunologică. În acest sens, Kim şi colab. (1979) au demonstrat că materialul dens nu reacţionează cu antiserurile antiimunoglobulinice sau anticomplementare. Analiza chimică a materialului dens arată lipsa gamaglobulinei sau a unor glicoproteine anormale (Galle şi Mahiev, 1975). Într-adevăr, IgM şi fixarea de C_3 apar frecvent în afecţiuni neglomerulare (Zollinger şi Mihatsch, 1978), motiv pentru care se pare că în patogeneza GNMP nu intervine un mecanism imun. Mecanismul precis nu este cunoscut, dar recent s-a sugerat intervenţia unui dezechilibru metabolic al membranei bazale (Sato şi colab., 1987).

12.4. *Tabloul clinico-biologic*

GNMP poate evolua asimptomatic mai mulţi ani de zile.

În 30—35% din cazuri, debutul clinic al GNMP are loc insidios, prin instalarea unui sindrom nefrotic (Galle şi Mahiev, 1975; Beaufils şi colab., 1977; Droz şi colab., 1979; Levy şi colab., 1979).

Sindromul nefrotic pare să fie de altfel cel mai important indice al evoluţiei spre insuficienţă renală. Prezenţa SN de la debut, mai ales dacă este asociat cu creşterea creatininei serice şi rezistenţa la corticosteroizi, reprezintă elemente de prognostic rezervat (Cameron şi colab., 1973; şi 1983; Barbiano de Belgioso şi colab., 1977) (fig. 12.13).

La 1/3 din pacienţi apare un sindrom nefritic acut, cu proteinurie, hematurie şi inconstant cu hipertensiune arterială. În alte cazuri există doar proteinurie izolată sau asociată cu hematurie microscopică. În orice caz, cele 3 tipuri de GNMP nu pot fi diferenţiate numai din punct de vedere clinico-biologic. Rareori, mai ales în tipul II poate apare o insuficienţă renală rapid progresivă, datorită formării de semilune într-un număr mai mare de glomeruli.

Un tablou clinico-biologic similar şi chiar leziuni glomerulare simulînd GNMP pot fi întîlnite şi în alte boli (tabelul nr. 12.3).

Tabelul nr. 12.3

Afecţiuni cu tablou anatomo-clinic similar GNMP (după Wilson, 1979; Georgescu, Mănescu, Romoşan, 1983)

Lupusul eritematos sistemic	
Crioglobulinemia mixtă	
Infecţii bacteriene cronice sau parazitare	— endocardita infecţioasă
	— supuraţii diverse
	— infecţii cu *Candida*, *Mycoplasma* sau *Plasmodium malariae*
Infecţii virale cronice (hepatita B)	
Nefrita de şunt ventriculo-atrial	
Ciroza hepatică prin deficit de alfa-1-antitripsină	
Boala drepanocitară	
Sindromul hemolitic uremic	
Glomerulonefrita acută poststreptococică	
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv	
Periarterita nodoasă	
Purpura reumatoidă	
Boli neoplazice	
Lipodistrofia parţială	
Glomerulopatia după transplantarea renală	

S-a mai sugerat (Cameron şi colab., 1983) că fixarea fracţiunii C_3 în GNMP de tip II poate fi un fenomen nespecific, fără semnificaţie imunologică. În acest sens, Kim şi colab. (1979) au demonstrat că materialul dens nu reacţionează cu antiserurile antiimunoglobulinice sau anticomplementare. Analiza chimică a materialului dens arată lipsa gamaglobulinei sau a unor glicoproteine anormale (Galle şi Mahiev, 1975). Într-adevăr, IgM şi fixarea de C_3 apar frecvent în afecţiuni neglomerulare (Zollinger şi Mihatsch, 1978), motiv pentru care se pare că în patogeneza GNMP nu intervine un mecanism imun. Mecanismul precis nu este cunoscut, dar recent s-a sugerat intervenţia unui dezechilibru metabolic al membranei bazale (Sato şi colab., 1987).

12.4. *Tabloul clinico-biologic*

GNMP poate evolua asimptomatic mai mulţi ani de zile.

În 30—35% din cazuri, debutul clinic al GNMP are loc insidios, prin instalarea unui sindrom nefrotic (Galle şi Mahiev, 1975; Beaufils şi colab., 1977; Droz şi colab., 1979; Levy şi colab., 1979).

Sindromul nefrotic pare să fie de altfel cel mai important indice al evoluţiei spre insuficienţă renală. Prezenţa SN de la debut, mai ales dacă este asociat cu creşterea creatininei serice şi rezistenţa la corticosteroizi, reprezintă elemente de prognostic rezervat (Cameron şi colab., 1973; şi 1983; Barbiano de Belgioso şi colab., 1977) (fig. 12.13).

La 1/3 din pacienţi apare un sindrom nefritic acut, cu proteinurie, hematurie şi inconstant cu hipertensiune arterială. În alte cazuri există doar proteinurie izolată sau asociată cu hematurie microscopică. În orice caz, cele 3 tipuri de GNMP nu pot fi diferenţiate numai din punct de vedere clinico-biologic. Rareori, mai ales în tipul II poate apare o insuficienţă renală rapid progresivă, datorită formării de semilune într-un număr mai mare de glomeruli.

Un tablou clinico-biologic similar şi chiar leziuni glomerulare simulînd GNMP pot fi întîlnite şi în alte boli (tabelul nr. 12.3).

Tabelul nr. 12.3

Afecţiuni cu tablou anatomo-clinic similar GNMP (după Wilson, 1979; Georgescu, Mănescu, Romoşan, 1983)

Lupusul eritematos sistemic
Crioglobulinemia mixtă
Infecţii bacteriene cronice sau parazitare — endocardita infecţioasă
— supuraţii diverse
— infecţii cu *Candida*, *Mycoplasma* sau *Plasmodium malariae*
Infecţii virale cronice (hepatita B)
Nefrita de şunt ventriculo-atrial
Ciroza hepatică prin deficit de alfa-1-antitripsină
Boala drepanocitară
Sindromul hemolitic uremic
Glomerulonefrita acută poststreptococică
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv
Periarterita nodoasă
Purpura reumatoidă
Boli neoplazice
Lipodistrofia parţială
Glomerulopatia după transplantarea renală

12.5. *Evoluţia şi prognosticul*

De obicei, evoluţia clinică a GNMP se caracterizează prin persistenţa proteinuriei şi hematuriei, care se pot exacerba cu ocazia unor infecţii intercurente. De multe ori, hipertensiunea arterială există chiar în afara insuficienţei renale.

În ciuda apariţiei unor remisiuni clinico-biologice complete, leziunile histologice nu se modifică sau chiar se agravează (Abreo şi Moorthy, 1982).

Dezvoltarea insuficienţei renale este de obicei precedată de apariţia sau reapariţia SN şi de creşterea valorilor tensiunii arteriale. În lipsa aplicării vreunui tratament, majoritatea pacienţilor ajung în insuficienţă renală terminală în 18—24 luni (Strife şi colab., 1984) (fig. 12.13). Supravieţuirea este în medie de 50% la 6—12 ani după precizarea diagnosticului (Cameron şi colab., 1973). În cazul aplicării transplantării renale se obţin rezultate mai bune în tipul I decît în tipul II şi III de GNMP.

12.6. *Tratamentul*

Pînă în prezent nu există o medicaţie care să confirme eficitate clinico-biologică sau anatomo-patologică (Habib şi colab., 1975; Mc Enery şi colab., 1980). Remisiunile observate uneori sub medicaţie pot fi cu probabilitate chiar spontane.

Corticoterapia este ineficientă la adult şi poate fi chiar nocivă datorită apariţiei hipertensiunii arteriale sau a altor complicaţii. La copil se poate administra cu unele rezultate Prednison 2 mg/kg la 2 zile, timp de 1—2 ani (Chapman şi colab., 1980; McEnery şi colab., 1980). Imunosupresoarele, chiar în doze mari, sînt în majoritatea cazurilor lipsite de eficacitate (Cameron şi colab., 1973).

Unele rezultate pozitive, clinice şi chiar histologice, pot fi obţinute în tipurile I şi II de GNMP prin administrarea asociată, pe timp prelungit, de ciclofosfamidă (2,5 mg/kg corp/zi) cu un anticoagulant (heparină) şi un antiagregant plachetar (dipiridamol, în doze de 4×100 mg/zi) (Kincaid-Smith, 1973; Strife şi colab., 1984).

În unele cazuri se mai pot recomanda indometacina sau asociaţii de dipiridamol cu aspirină.

Plasmafereza a dat de asemenea uneori rezultate încurajatoare.

După transplantarea renală există riscul de recidivă a GNMP, deseori doar histologică, fără manifestări clinico-biologice sugestive (Cameron şi Turner, 1977).

Bibliografie

ABREO K., MOORTHY A. V., *Type 3 Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Arch. Path. Lab. Med., 1982, **106**, 413.

ANDERS D., THOENES W., *Basement Membrane Changes in Membrano-Proliferative Glomerulonephritis*, Vinchow's Arch. Pathol. Anat. Hist., 1975, **369**, 87.

BARBIANO DI BERGIOJOSO G., TARANTINO A., COLASANTI G. et al., *The Prognostic Value of Some Clinical and Histological Parameters in Membrano-Proliferative Glomerulonephritis*, Nephron, 1977, 19, 250.

BEAUFILS H., GUBLER M. C., GLUCKMAN J. C. et al., *Dense Deposit Disease, Long Term Follow-Up of Three Cases of Recurrence After Transplantation*, Clin. Nephrol., 1977, **7**, 31.

BERGER J., GALLE P., *Alteration singulière des membranes basales du rein*, J. Urol. Néphrol., 1962, **68**, 116.

BERRY P. L., McENERY P. T., McADAMS A. J., WEST C. D., *Membranopriliferative Glomerulonephritis in Two Siblings*, Clin. Nephrol., 1981, **16**, 101.

BURKHOLDER P. M., MAROHAND A., KRUEGERE R. P., *Mixed Membranous and Proliferative Glomerulonephritis*, Lab. Invest., 1970, **23**, 459.

CAMERON J. S., OGG C. S., WHITE R. H. R., GLASGOW E. F., *The Clinical Features and Prognosis of Patients with Normocomplementemic Mesangiocapillary Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1973, **1**, 8.

CAMERON J. S., TURNER D. R., *Recurrent Glomerulonephritis in Allografted Kidneys*, Clin. Nephrol., 1977, **7**, 47.

CAMERON J. S., TURNER D. R., HEATON J. et al., *Idiopathic Mesangiocapillary Glomerulonephritis, Comparison of Type I and II in Children and Adults and Long Term Prognosis*, Am. J. Med., 1983, **74**, 175.

CAMERON J. S., TURNER D. R., HEATON J. et al., *Idiopathic Mesangiocapillary Glomerulonephritis. Comparison Of Type I and II in Children and Adults*, Am. J. Med., 1983, **74**, 175.

CHAPMAN S. J., CAMERON J. S., CHANTLER C., TURNER D., *Treatment of Mesangiocapillary Glomerulonephritis in Children*, Arch. Dis. Child., 1980, **55**, 446.

DAVIS C. A., MARDER H., WEST C. D., *Circulating Immune Complexes in Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Kidney Int., 1981, **20**, 728.

DROZ D., NABARRA B., NOEL L. H. et al., *Recurrence of Dense Deposits in Transplanted Kidney. A Sequential Survey of the Lesions*, Kidney Int., 1979, **15**, 386.

GALLE P., MAHLEV P., *Electron Dense Alternation of Kidney Basement Membrane*, Am. J. Med., 1975, **58**, 749.

GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I., *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 148.

HABIB R., GUBLER M. C., LOIRAT C. et al., *Dense Deposit Disease : A Variant of Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Kidney Int., 1975, **7**, 204.

HABIB R., KLEINKNECHT C., GUBLER M. C., LEVY M., *Idiopathic Membranoproliferative. Glomerulonephritis in Children*, Clin. Nephrol., 1973, **1**, 194.

KHER K. K., MAKKER S. P., AIKAWA M., KIRSON I. J., *Regression of Dense Deposits in Tgpe II Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1982, **17**, 100,

KIM Y., MICHAEL A. F., TISH A. J., *Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis*, în *Nephrotic Syndrome*, Brenner B. M., Stein J. H. (eds.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1982, ch. 9, p. 237.

KIM Y., VERNIER R. L., FISH A. J., MICHAEL A. F., *Immunofluorescence Studies of Dense Deposits Disease*, Lab. Invest., 1979, **40**, 474.

LEVY M., GUBLER M. C., HABIB R., *New Concepts on Membrano-proliferative Glomerulonephritis*, în *Progress in Glomerulonephritis*, Kincaid-Smith P., D'Apice A.J.F., Atkins R. C. (eds.), Edit. Wiley, New York, 1979, p. 117.

McENERY P. T., McADAMS A. J., WEST C. D., *Membranoproliferative Glomerulonephritis : Improved Survival with Alternate Day Prednisone Therapy*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 117.

McENERY P. T., WEST C. D., McADAMS A. J., *Membranoproliferative Glomerulonephritis : Improved Survival with Alternate Day Prednisone Therapy*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 117.

MROZOWICZ-PICKEN M., WRZOLKOWA T., *Mesangio-Capillary Glomerulonephritis in Children. Electron Microscopic Studies*, Int. J. Pediat. Nephrol., 1980, **1**, 204.

OOI Y. M., VALLOTA E., WEST C. D., *Classical Complement Pathway Activation in Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Kidney, Int., 1976, **9**, 1.

ROMOȘAN I., NICOLCIOIU M., GLUHOVSCHI G., et al., *Corelații între leziunile glomerulare, creatininemie și leziunile tubulo-interstițiale în glomerulonefrita cronică membrano-proliferativă*, Viața Med., 1986, **33**, 443.

ROMOȘAN I., NICOLCIOIU M., PARSCH D., et al., *Aspecte particulare ale nefropatiilor la vîrstnici*, Med. Int. (Buc.), 1984, **36**, 457.

SATO H., SAITO T., SEINO J. et al., *Dense Deposit Disease : Its Possible Pathogenesis Suggested by an Observation of a Patient*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 41.

SCHENA F. P., PERTOSA G., STANZIALE P. et al., *Biological Significance of the C_3-Nephritic Factor in Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., **1982**, **18**, 240.

SEELIG H. P., SEELIG R., *Membranoproliferative Glomerulonephritis. Immunologische und pathogenetische Aspekte*, Dt. Med. Wschr., 1977, **102**, 1.

SIBLEY R. K., KIM Y., *Dense Intramembranous Deposit Disease, New Pathologic Features*, Kidney Int., 1984, **25**, 660.

STRIFE C. F., JACKSON E. C., McADAMS A. J., *Type III Membranoproliferative Glomerulonephritis : Long Term Clinical and Morphologic Evaluation*, Clin. Nephrol., **1984**, **21**, 323.

STRIGE C. F., McADAMS A. J., WEST C. D., *Membranoproliferative Glomerulonephritis Characterized by Focal, Segmental Proliferative Lesions*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 9.

WEST C. D., *Pathogenesis and Approaches to Therapy of Membranoproliferative Glomerulonephritis*, Kidney, Int., 1976, **9**, 1.

WEST C. D., McADAMS A. J., *Membranoproliferative Glomerulonephritis*, In *Textbook of Nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, **1**, p. 646.

ZOSIN C., MĂNESCU N., TRANDAFIRESCU V. et al., *Tratamentul medicamentos al nefropatiilor glomerulare cronice*, Timișoara Medicală, 1981, **26**, 30.

13 Nefropatia cu depozite de IgA
(boala Berger)

O. Golea, I. Romoşan

Deşi manifestarea clinică cea mai obişnuită a nefropatiei cu IgA este hematuria micro- sau macroscopică, proteinuria este obişnuită, iar 6—20% din pacienţi pot dezvolta sindrom nefrotic (Glassock şi colab., 1981; Clarckson şi colab., 1984).

Morfopatologic, în m i c r o s c o p i a o p t i c ă se observă îngroşarea mezangiului datorită hipertrofiei celulelor mezangiale, creşterii matricii şi depozitelor proteice (Heptinstall, 1983). S-a observat o corelaţie semnificativă între intensitatea proteinuriei şi gradul alteraţiilor morfologice (Katz şi colab., 1979). Astfel, la pacienţii cu sindrom nefrotic, leziunile de hialinoză şi scleroză glomerulară sînt mai severe, iar atrofia tubulară şi fibroza interstiţială mai accentuate. În imunofluorescenţă, aspectul cel mai caracteristic este dat de prezenţa predominantă a depozitelor de IgA, C_3, properdină, fibrină şi a unor mici depozite de IgG (Churg şi Sobin, 1982; Romoşan, 1983). Depozitele conţin IgA polimeric, subclasele IgA_1 şi IgA_2 fiind prezente în aceleaşi proporţii ca şi în plasmă (André şi colab., 1980) (fig. 13.1).

Deşi nefropatia cu IgA este întîlnită în numeroase condiţii clinice (ciroză hepatică, mielom multiplu, purpură Schönlein-Henoch, dermatită

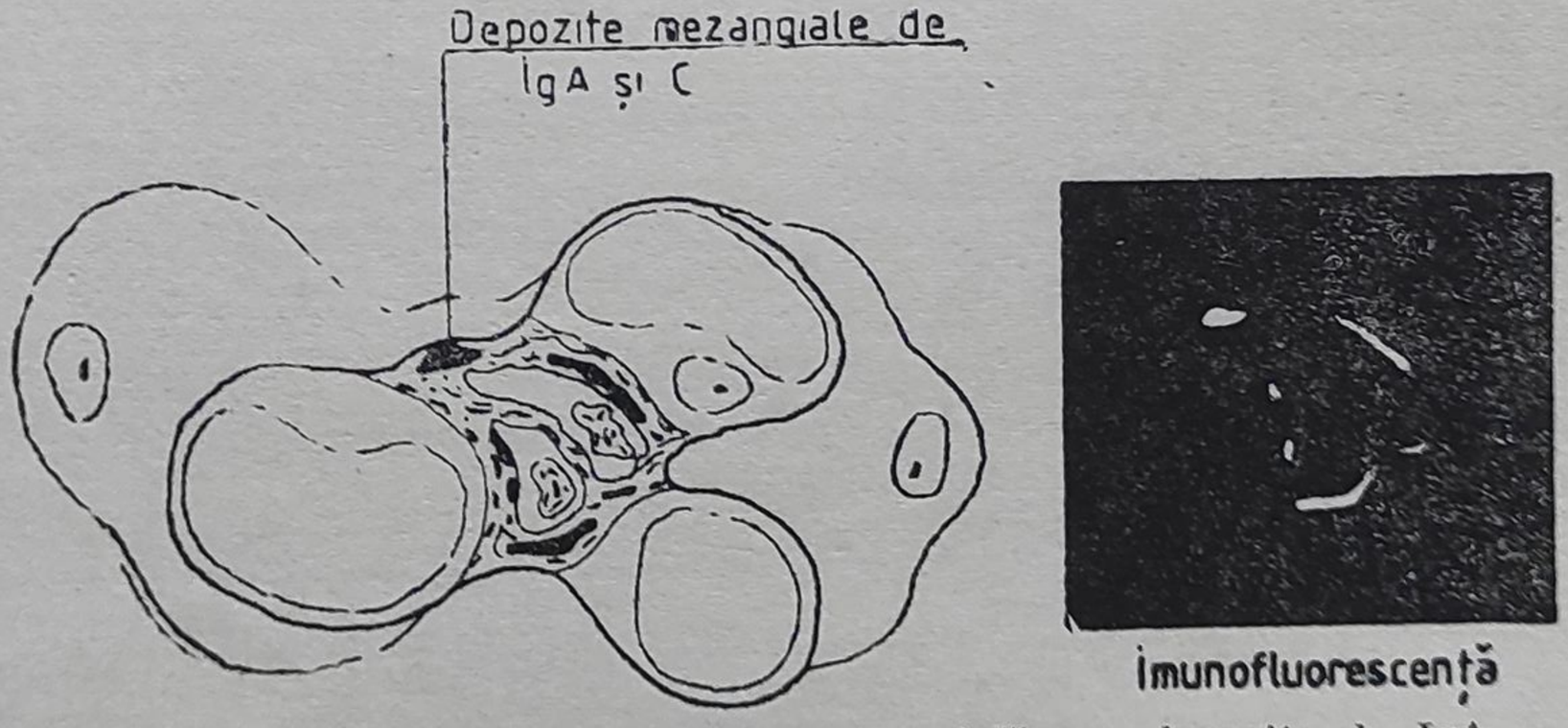


Fig. 13.1. — Glomerulonefrită mezangială cu depozite de IgA.

herpetiformă, boală celiacă, spondilită anchilozantă ş.a.), acestea nu se asociază decît în mod excepţional cu apariţia sindromului nefrotic.

Pînă în prezent nu s-a observat vreun beneficiu al aplicării tratamentului cu doze mari de corticosteroizi, imunosupresoare (ciclofosfa-

midă) și/sau anticoagulante. Evoluția clinică este identică cu cea a pacienților tratați simptomatic (Woodroffe, 1982; Clarckson și colab., 1984). Atîta timp cît mecanismele patogenetice ale bolii nu se cunosc, tratamentul rămîne empiric și nu sînt de așteptat progrese raționale. Tendința de a trata este însă mai mare, ținînd cont de evoluția lent progresivă a aproximativ 10% din cazuri spre insuficiență renală terminală.

Bibliografie

ANDRE C. și colab., *Prevalence of IgA-2 Deposits in IgA Nephropathies*, New Engl. J. Med., 1980, **303**, 1343.

CHURG J., SOBIN L. H., *Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, Edit. Igaku-Shoin, Tokio—New York, 1982, p. 80.

CLARCKSON A. R., WOODROFFE A. J., BANNISTER K. M., et al., *The Syndrome of IgA Nephropathy*. Clin. Nephrol., 1984, **21**, 7.

GLASSOCK R. J., COHEN A. J., BENNETT C. M. et al., *Primary Glomerular Diseases*, in *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd edition, 1351.

HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the Kidney*, 3rd edition, Edit. Little-Brown, Boston—Toronto, 1983, p. 411.

KATZ A., DYCK R. F., BEAR R. A., *Celiac Disease Associated with Immune Complex Glomerulonefritis*, Clin. Nephrol., 1979, **11**, 39.

ROMOȘAN I., *Nefropatia cu IgA (boala Berger)*, Med. Int., București, 1985, **27**, 21.

WOODROFFE A. J., *Mesangial IgA Nephritis*, Springer Semin. Immunopath., 1982, **5**, 321.

SINDROAME NEFROTICE SECUNDARE

14 Nefropatii secundare

I. Romoşan, M. Voiculescu

Termenul de sindrom nefrotic (SN) secundar se referă la afectarea glomerulară care apare ca o manifestare renală asociată cu SN în cadrul unei boli generale, care poate fi o entitate cu etiologie bine precizată, fie în cadrul unor condiţii etiologice particulare.

În trecut se considera că numărul diverselor afecţiuni cu rol etiologic în sindroamele nefrotice era peste 80 (Glassock şi Cohen, 1981). În prezent însă se estimează că se cunosc peste 100 de cauze ale SN secundare, mai ales datorită utilizării a numeroase substanţe chimice şi medicamentoase.

Deşi la nivelul actual al cunoştinţelor nu este posibilă decît o clasificare provizorie a SN secundare, care este însă de mare utilitate în practica clinică (tabelul nr. 14.1).

Tabelul nr. 14.1

Clasificarea sindroamelor nefrotice secundare (după Suc şi colab., 1977; Glassock, 1979; Cameron şi Glassock, 1987)

1. Boli generale şi sistemice

Diabetul zaharat
Lupusul eritematos sistemic
Amiloidoza renală
Purpura Schönlein-Henoch
Sindromul hemolitic uremic şi boala Moschowitz
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv
Dermatomiozita
Sclerodermia
Poliartrita reumatoidă
Sindromul Godpasture
Sindromul Sjögren
Periarterita nodoasă
Aortita Takayashu
Crioglobulinemiile
Lipodistrofia parţială
Epidermoliza toxică
Dermatita herpetiformă
Sarcoidoza
Colita ulcerativă
Disglobulinemiile (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström)

2. Boli infecţioase

a) *Bacteriene*

Glomerulonefrita poststreptococică
Endocardita infecţioasă
Şunt-ul ventriculo-atrial
Lepra
Sifilisul
Tuberculoza
Pielonefrita cronică

b) *Virale*

Hepatita B
Citomegalovirusul
Mononucleoza infecţioasă (virusul Epstein-Barr)
Herpesul zooster
Virusul vaccinal
Virusul gripal A_2
Retrovirusul
Virusul urlian
Virusul Coxacki
ECHO-virusul
Arbovirusul

c) *Parazitare*

Malaria
Toxoplasmoza
Trichineloza
Filarioza
Schistosomiaza
Tripanosomiaza
Leishmanioza
Echinococoza

(continuare tabel nr. 14.1)

d) *Fungice*

Candida
Histoplasma

3. Cauze toxice

Mercurul
Aurul
Penicilina
Heroina
Probenecidul
Parametadionul
Trimetadionul
Metilfenilhidantoina
Tolbutamidul
Fenindionul
Percloratul
Bismutul
Tricloretilenul
Argintul
Unele insecticide
Captoprilul

4. Cauze alergice

Înţepături de insecte
Veninuri de şarpe
Polenuri
Vaccinuri
Toxine (difterică, *B. pertussis*, tetanică)

5. Cauze neoplazice

Diverse cancere viscerale (pulmon, colon, stomac, sin, rinichi, tiroidă, ovar, faringe)
Boala Hodgkin
Leucemia limfatică cronică

Boli eredo-familiale

Sindromul Alport
Boala Fabry
Sindromul „nail-patella"
Boala drepanocitară
Sindromul Jeune
Sindromul Weber-Christian
Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez)
Sindromul nefrotic familial
Lipodistrobia parţială (boala Barraquer-Simons)

7. Alte cauze

Preeclampsia
Nefroangioscleroza malignă
Rejetul cronic al transplantării renale
Sferocitoza
Cordul pulmonar cronic
Insuficienţa cardiacă congestivă
Insuficienţa tricuspidiană
Obezitatea masivă
Nefropatia din refluxul vezico-ureteral

I. BOLI GENERALE ŞI SISTEMICE

14.1. *Sindromul nefrotic diabetic*

I. Romoşan

În cursul diabetului zaharat, afectarea renală reprezintă o complicaţie importantă atît prin frecvenţa, cît şi prin posibilitatea evoluţiei spre insuficienţă renală. Leziunea constatată practic în toate cazurile constă în afectarea capilarelor glomerulare ducînd la g l o m e r u l o s c l e r o z ă d i a b e t i c ă (GSD). În alte cazuri mai pot apare, în mod izolat sau asociate leziunilor glomerulare, următoarele afectări: afectarea tubulo-interstiţială, pielonefrita acută sau cronică, necroza papilară, leziunea Armanni-Ebstein, nefropatia obstructivă, arterio- şi arterioloscleroza renală.

Se apreciază că nefropatia diabetică are o incidenţă de 50% din cazurile cu diabet zaharat, că 5—10% dintre diabetici pot prezenta sindrom nefrotic drept manifestare a glomerulosclerozei diabetice, iar 5—15% din diabetici decedează prin cauze renale (Marble, 1971; Papper, 1984). Se pare că peste 50% din diabetici prezintă insuficienţă renală după 10—30 de ani de evoluţie a bolii (Hostetter, 1986; Torres şi Donadio, 1988).

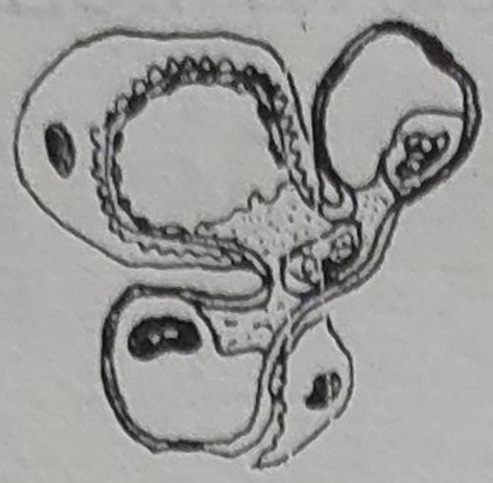
14.1.1. Morfopatologie

Principalele leziuni glomerulare sînt: nodulare, difuze, exudative, de hialinoză şi de îngroşare a membranelor bazale ale capilarelor glomerulare (fig. 14.1).

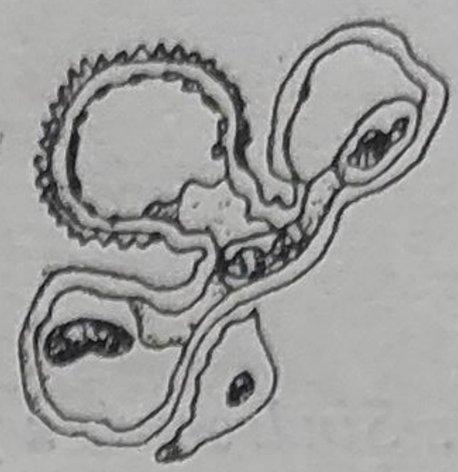
L e z i u n i l e n o d u l a r e sînt considerate drept cele mai caracteristice glomerulosclerozei diabetice; apar în 15—25% din cazuri şi constau din unul sau mai mulţi noduli mezangiali, de dimensiuni variabile, în general hialin-acelulari, situaţi la periferia lobulilor şi delimitaţi de capilarele glomerulare prin ectazii pseudoanevrismale (Nakamoto şi colab., 1980) (fig. 14.2). Pe coloraţiile uzuale, nodulii apar ca mase sferice, eozinofile, relativ omogene, PAS-pozitive. Pe impregnarea argentică au o structură fibrilară argirofilă cu o dispoziţie concentrică, lamelară. Numărul glomerulilor afectaţi variază, dar de obicei într-un glomerul există mai mulţi noduli. Rareori o leziune nodulară unică este suficientă pentru stabilirea diagnosticului.

Membranele bazale capilare sînt îngroşate neregulat, de obicei progresiv, cu lărgirea matricii mezangiale (Georgescu, 1978; Here şi colab., 1979; Brun şi Olsen, 1981).

L e z i u n i l e d i f u z e m e z a n g i a l e apar deseori asociate cu cele nodulare. Principalele modificări constau în lărgirea difuză a matricii mezangiale, care include structuri colagene fibrilare fine. Membranele



A.- Aspect optic normal



B. - Îngroşarea membranei bazale glomerulare

C. - Proliferare mezangială

D. - Glomeruloscleroză difuză

E. - „Picătura capsulară" (capsular drop) şi „calota fibrinoidă (fibrin cap)

F. - Leziune nodulară (Kimmelstiel - Wilson)

G. - Leziune ischemică + nodulară + lărgirea mezangiului

Fig. 14.1. — **Diverse aspecte microscopice ale nefropatiei glomerulare diabetice.**

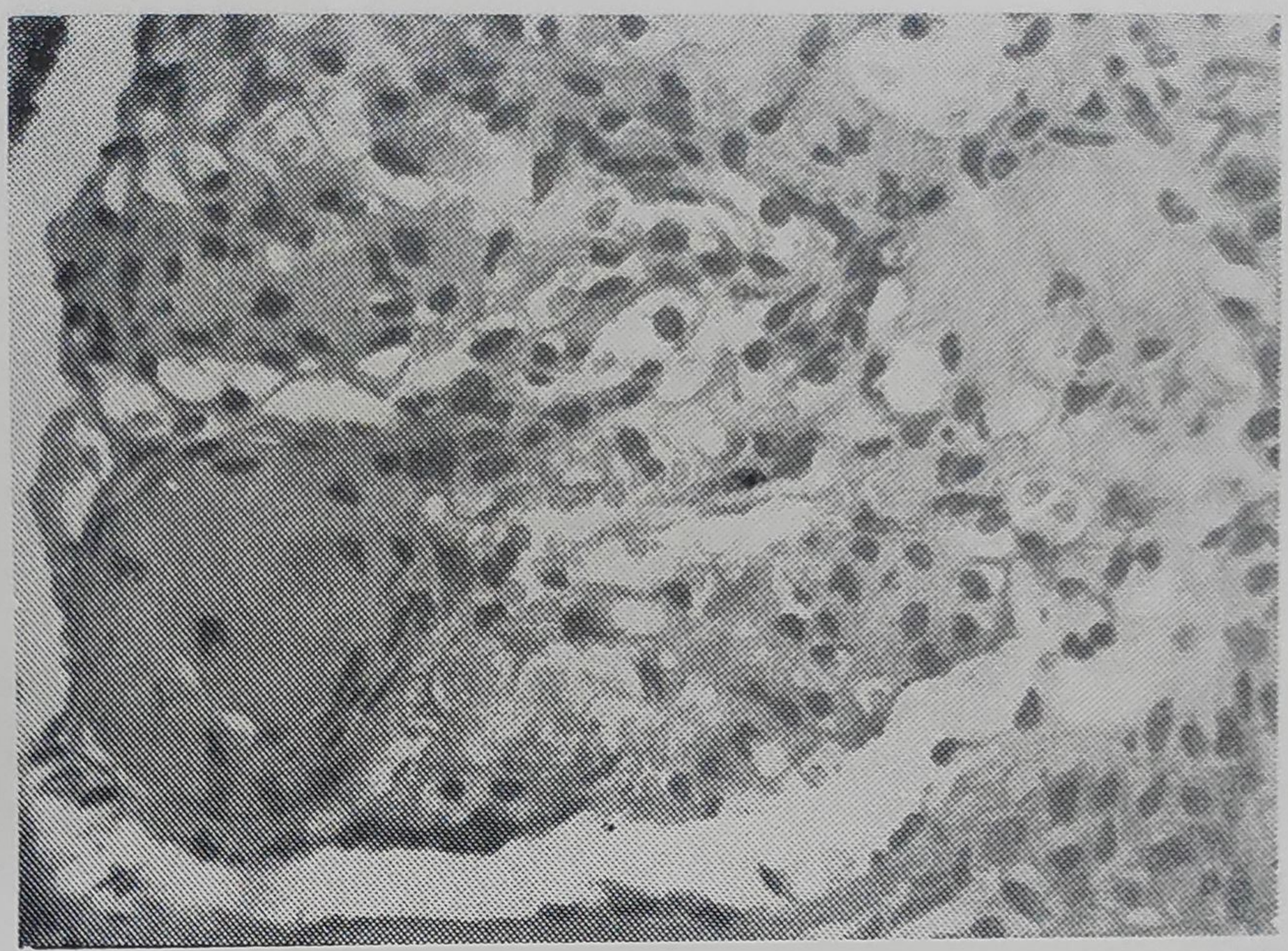


Fig. 14.2. — Glomeruloscleroză diabetică. Leziuni nodulare și îngroșări neregulate ale matricii mezangiale.

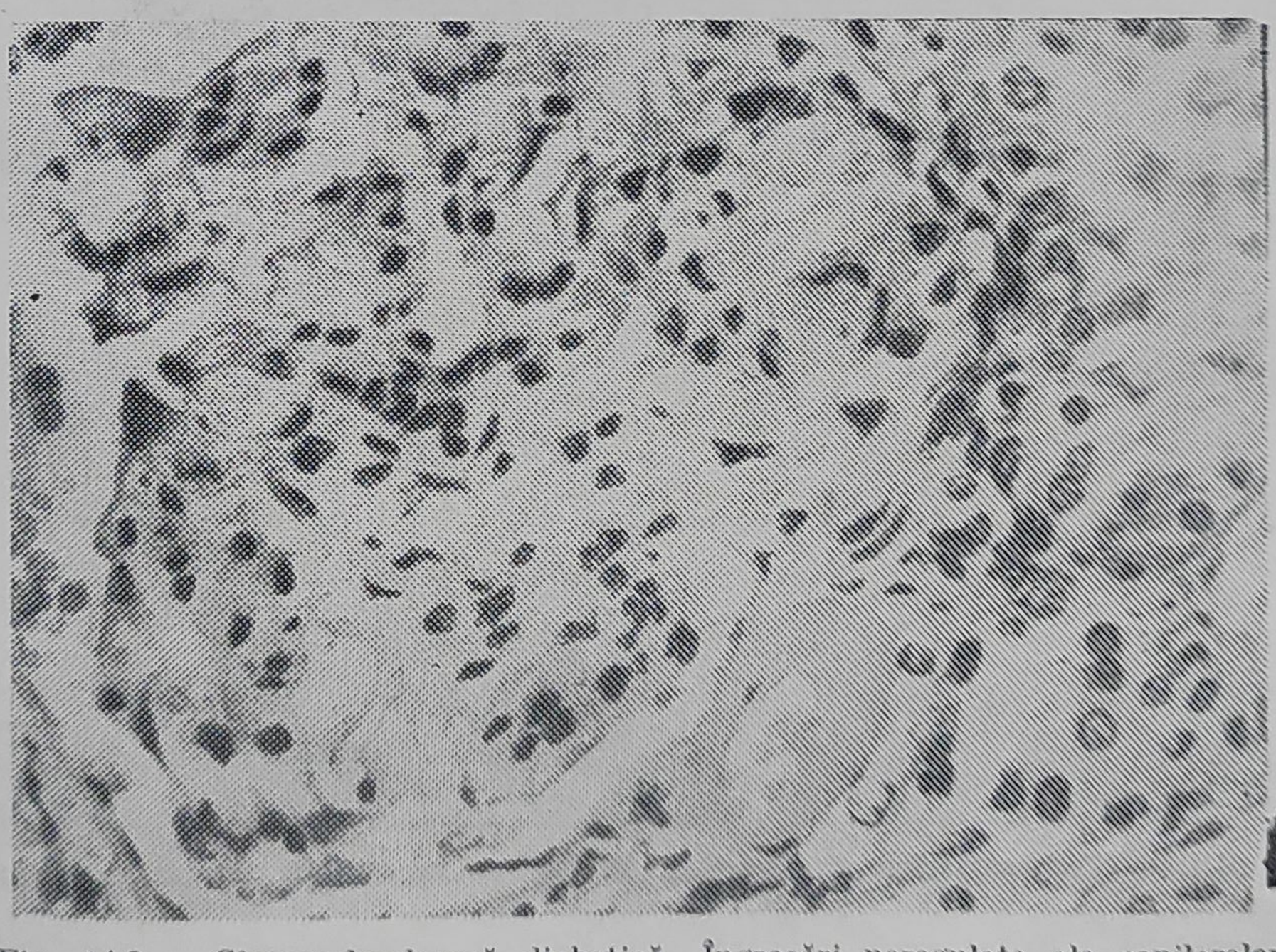


Fig. 14.3. — Glomeruloscleroză diabetică. Îngroșări neregulate ale capilarelor glomerulare și ale mezangiului, cu focare de proliferare endotelio-mezangială.

Fig. 14.4. — Glomeruloscleroză diabetică. Îngroșarea neregulată a membranei bazale glomerulare (ME × 12 300).

bazale sînt îngroşate, cu o accentuare a desenului lobular. În unii glomeruli apar leziuni de trecere către tipul nodular (Shillings şi Stekhoven, 1980) (fig. 14.3).

Îngroşarea membranelor bazale, care apare la aproximativ 60% din cazuri, este considerată ca un aspect caracteristic al glomerulosclerozei diabetice, în stadiile avansate fiind asociată cu creşterea spaţiului mezangial (fig. 14.4). Leziunile constau în îngroşări focale şi segmentare, prin depozite granulare electronodense intramembranoase.

Leziunile exudative apar ca depozite eozinofile omogene, descrise ca *fibrin-cap* (calotă fibrinoidă) şi *capsular drop* (picătură capsulară). Aspectul de *fibrin-cap* este dat de depozitele eozinofile localizate în concavitatea capilarelor periferice, iar cel de *capsular-drop* de depozitele de material PAS-pozitiv situate între membrana bazală a capsulei Bowman şi celule epiteliale.

În unele cazuri s-au descris leziuni de glomerulită extracapilară cu semilune epiteliale, care pot ocupa întreg spaţiul Bowman şi care, în evoluţie, se hialinizează (fig. 14.5).

În imunofluorescenţă se observă uneori la nivelul membranei bazale depozite de IgG, IgM, albumină şi, ocazional, de C_3 şi fibrină (Wehner, 1977).

În microscopie electronică, modificările cele mai precoce în diabetul de tip I constau într-o îngroşare a membranei bazale, datorată unor depozite fine granulare situate în poziţie subendotelială şi subepitelială şi expansiunii matricii mezangiale de 2—3 ori faţă de normal la 2,5—3,5 ani de la debutul bolii (Osterby, 1975). Creşterea matricei

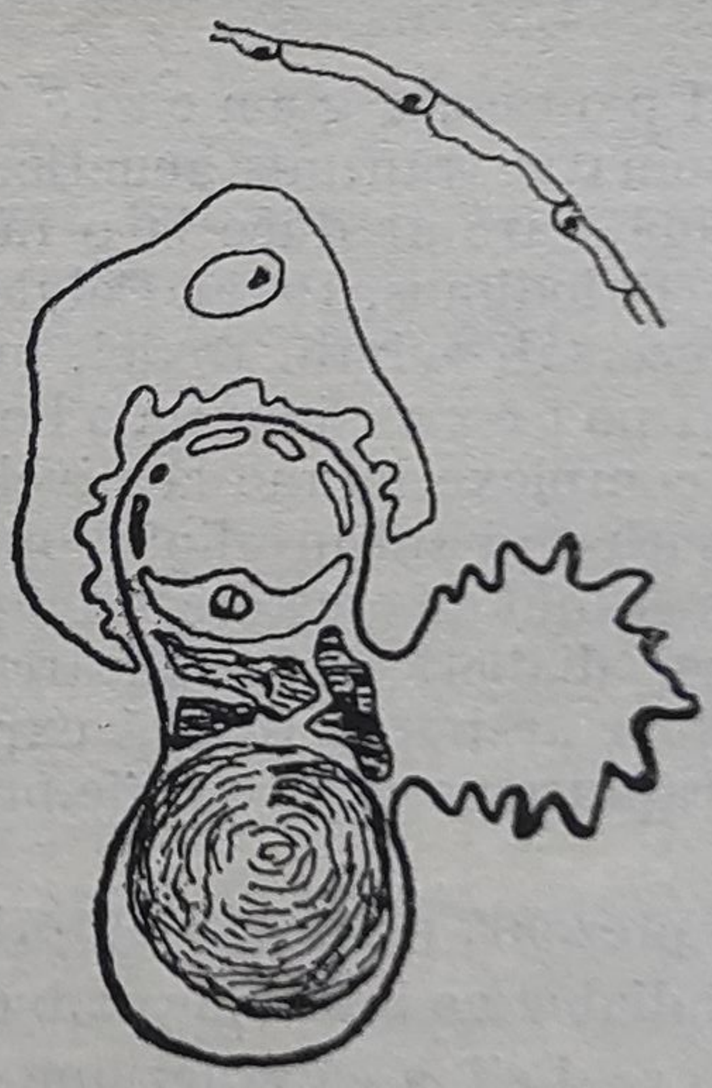


Fig. 14.5. — Glomeruloscleroză diabetică nodulară (Kimmelstiel — Wilson).

mezangiale va duce la formarea de noduli hialini. Substanţa hialină este compusă dintr-un material cu proprietăţi similare cu cele ale matricii mezangiale, conţinînd fibrile de aproximativ 100 Å diametru. Celulele mezangiale sînt de aspect normal, dar uneori conţin un material electronodens (Zollinger şi Mihatsch, 1978).

Leziunile exudative sînt constituite în microscopia electronică din depozite de fibrină cu aspect omogen, obstruînd adesea lumenul capilar periferic.

14.1.2. Patogeneza glomerulosclerozei diabetice

Nu este complet elucidată, dar se consideră că este secundară microangiopatiei diabetice. Pentru explicarea apariţiei leziunilor de microangiopatie au fost propuse mai multe ipoteze (metabolică, genetică, imunologică ş.a.).

a) Ipoteza metabolică consideră alteraţiile vasculare şi, în special, leziunile membranei bazale glomerulare drept consecinţă a tulburărilor metabolice, biochimice şi hormonale din diabetul zaharat, produse de deficitul relativ sau absolut de insulină. Microangiopatia nu apare în faza incipientă a diabetului şi este mai puţin importantă la bolnavii echilibraţi metabolic. Îngroşarea membranelor bazale apare la 1,5—2,5 ani de la debutul bolii, iar proteinuria de obicei după 10 ani de evoluţie. S-a arătat de asemenea că, la diabeticii cu GSD, membrana bazală glomerulară conţine cantităţi crescute de hidroxilizină şi dizaharizi cu legătură hidroxilizinică glucozil-galactoză (Romen, 1980) şi că nivelul glucoziltransferazei renale, enzimă importantă în sinteza membranară, este crescut în membrana bazală dar revine la normal prin tratament insulinic. Tot în sprijinul ipotezei metabolice pledează şi apariţia de leziuni glomerulare în rinichiul transplantat la un pacient diabetic (Paler, 1984).

b) Ipoteza genetică consideră că boala are la bază un defect celular somatic transmis genetic, în mare parte independent de deficitul de insulină, care ar duce la o rată accelerată de regenerare şi distrucţie celulară (Balodimos, 1971). Celulele devin astfel mai susceptibile la diverşi factori lezionali (virali, toxici, medicamentoşi, ischemici ş.a.).

c) Ipoteza imunologică are la bază evidenţierea de anticorpi şi complexe imune la nivelul membranei bazale glomerulare (insulină — anticorpi antiinsulină, imunoglobuline, complement), care ar reprezenta un stimul de creştere al mezangiului, alterare caracteristică glomerulosclerozei diabetice. Localizarea componentelor plasmatice la nivelul glomerulilor ar putea fi însă explicată şi printr-un proces neimunologic, fie prin captare nespecifică, fie prin localizare secundară disfuncţiei mezangiale.

În prezent, numeroşi autori consideră că în patogeneza glomerulosclerozei diabetice intervine o „boală generalizată a membranei bazale", a cărei leziune specifică o reprezintă alterarea iniţială şi precoce a metabolismului membranei bazale, avînd cauze multiple (Raskin, 1978; Watanabe şi colab., 1987).

În plus, în patogeneza glomerulosclerozei diabetice ar mai interveni scăderea nivelului prostaciclinei (Jonson şi colab., 1979; Dollery şi colab., 1979) şi hiperagregabilitatea plachetară (Tindall şi colab., 1981).

14.1.3. Tabloul clinico-biologic

Glomeruloscleroza diabetică nu are o simptomatologie caracteristică, tabloul clinico-biologic fiind în raport cu momentul observației, vîrsta bolnavului și modificările histologice (Mogensen, 1984).

La majoritatea pacienților, între momentul stabilirii diagnosticului de diabet zaharat și apariția manifestărilor renale ale GSD există un interval de aproximativ 13 ani (3—30 ani) (Fabre și colab., 1982; Papper, 1984).

Glomeruloscleroza diabetică prezintă patru manifestări clinico-biologice principale:

— în stadiul precoce, o filtrație glomerulară crescută care poate persista mai mulți ani și care este asimptomatică;

— proteinurie;

— sindrom nefrotic;

— insuficiență renală.

Primul semn de atingere renală este reprezentat de proteinuria izolată și de intensitatea redusă și de microalbuminurie, avînd rată de excreție de 15—15 μg/minut (Mogensen și Christensen, 1984). Evidențierea microalbuminuriei reprezintă un semn predictiv al dezvoltării nefropatiei diabetice, alături de creșterea filtrației glomerulare și de asocierea hipertensiunii arteriale (Mogensen, 1984). Inițial, proteinuria este intermitentă, caracter pe care îl poate păstra uneori și timp de mai mulți ani. Proteinuria este redusă (sub 1 g/24 ore) și de tip selectiv, dar în stadiile avansate devine neselectivă și poate crește brusc în intensitate (Jones și colab., 1979; Carrie și colab., 1980; Krolenski și colab., 1985). Corelația dintre proteinurie și severitatea leziunilor histologice este doar relativă, dar numeroase studii sugerează că dezvoltarea proteinuriei la un diabetic indică o evoluție progresivă și defavorabilă care duce ulterior, în general, pînă la 5 ani, la insuficiență renală (Scarpioni, 1981). Proteinuria se poate asocia rareori cu hematurie discretă (10 000—20 000 hematii pe minut). Cînd hematuria este semnificativă, trebuie exclusă asocierea GSD cu necroza papilară, tumori renale sau litiaza renală.

În stadiul manifest al GSD există frecvent o triadă considerată drept caracteristică, reprezentată de proteinurie, hipertensiune arterială și sindrom nefrotic, cu tendință de evoluție spre insuficiență renală.

Hipertensiunea arterială apare în 20—40% din cazuri și de obicei numai după o perioadă mai îndelungată de persistență a proteinuriei. În faza terminală, hipertensiunea arterială este severă și prezintă complicații vasculare (Lundbaek, 1979; Papper, 1984; Romoșan și colab., 1984; Mogensen, 1984). Trebuie însă menționat că la bolnavii cu glomeruloscleroză diabetică se dezvoltă rareori o hipertensiune arterială malignă, iar majoritatea studiilor anatomopatologice nu au constatat prezența necrozei fibrinoide arteriolare.

Sindromul nefrotic survine cu o frecvență variabilă (10—20%, Lundbaek, 1979; Parsons și Watkins, 1979; Romoșan și colab., 1982; 1988; 70%, Papper, 1984), fiind mai deseori întîlnit la pacienții tineri cu leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă. În cadrul nefropa-

tiei diabetice, sindromul nefrotic apare de obicei tartiv după mai mulți ani de evoluție a GSD cu proteinurie izolată. Existența SN implică o evoluție deosebit de nefavorabilă, apariția sa fiind de obicei asociată cu scăderea semnificativă a filtrației glomerulare. Datele clinico-biologice nu diferă de acelea ale unui sindrom nefrotic de altă etiologie, dar hematuria este mai rar întîlnită, iar edemele sînt de obicei masive și refractare la diuretice, fiind uneori asociate cu insuficiență cardiacă congestivă (Kingswood și colab ., 1984). De aceea, la un pacient diabetic cu sindrom nefrotic, în absența retinopatiei și hipertensiunii arteriale, mai ales dacă hematuria este macroscopică, iar complementul scăzut, biopsia renală poate releva o leziune glomerulară nediabetică (Torres și Donadio, 1988). O particularitate a glomerulosclerozei diabetice este faptul că sindromul nefrotic poate persista și în stadiul de insuficiență renală cronică avansată, proteinuria menținîndu-se de intensitate crescută chiar cînd filtrația glomerulară ajunge sub 10 ml/minut (Bricker, 1971 ; Moorthy și Zevoerman, 1980).

Semnele de insuficiență renală debutează după o evoluție medie de 20 de ani a diabetului zaharat, dar o dată ce s-a instalat insuficiența renală, bolnavii mai supraviețuiesc în medie doar 2—8 ani (Tisher, 1976 ; Kussman, 1976 ; Gundersen și colab., 1978 ; Jones și colab., 1979 ; Friedman și Mayer, 1980). O caracteristică a acestui stadiu de insuficiență renală este asocierea sa cu alte complicații ale diabetului zaharat, iar alterarea stării generale este mai rapidă decît în insuficiența renală de alte cauze. Aproximativ 2/3 din diabetici decedează în insuficiență renală (Legrain și colab., 1984). Apariția insuficienței renale produce unele modificări importante în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul : crește pragul renal al glucozei, diminuă necesitatea de insulină, crește sensibilitatea la stimuli hipoglicemianți și scade toleranța la glucoză. Controlul diabetului devine astfel mai dificil.

Pacienții cu diabet zaharat au o susceptibilitate deosebită la complicații legate de utilizarea substanțelor de contrast (urografia i.v., flebografie, arteriografie). În cursul acestor investigații, insuficiența renală acută sau exacerbarea insuficienței renale cronice survin cu o frecvență mai mare decît la nediabetici. În plus, trebuie acordată toată atenția anumitor factori care măresc susceptibilitatea la aceste complicații : vîrsta peste 50 de ani, durata peste 10 ani a diabetului, deficitul funcțional renal preexistent, prezența altor complicații diabetice (retinopatie, neuropatie, boală cardiovasculară, deshidratare).

Din punct de vedere funcțional renal, în stadiul precoce, fără proteinurie, al glomerulosclerozei diabetice, în lipsa oricărui semn de afectare renală, există o particularitate funcțională deosebită, constînd dintr-o hiperfuncție renală însoțită de creșterea filtrației glomerulare cu peste 20—40% față de normal (Mogensen și Schmitz, 1988). La aceasta se asociază o creștere moderată a fluxului plasmatic renal, a fracției de filtrare și a transportului maxim al glucozei. Creșterea precoce și caracteristică a filtrației glomerulare persistă o perioadă îndelungată de timp, de obicei pînă la apariția proteinuriei, și este în relație cu o hipertrofie renală, tradusă printr-o creștere a taliei și greutății renale. În cursul evoluției survin o deteriorare progresivă a funcției renale, instalarea retenției azotate și apariția stadiului terminal al insuficienței renale cronice (Papper, 1984).

14.1.4. Evoluţia

Evoluţia glomerulosclerozei diabetice este imprevizibilă. Astfel, unele cazuri de diabet grav se pot asocia cu leziuni renale minime, în timp ce altele, cu forme uşoare de diabet, pot avea leziuni renale severe (Tchobroutsky, 1978 ; Nakamoto şi colab., 1984). În general, evoluţia depinde de forma clinică şi de substratul histologic al atingerii renale. Instalarea hipertensiunii arteriale şi deficitul funcţional renal într-o nefropatie diabetică cu proteinurie izolată sau sindrom nefrotic anunţă agravarea evoluţiei clinice.

14.1.5. Prognosticul

Este, în general, mult mai favorabil în nefropatia diabetică faţă de hipertensiunea arterială. După instalarea retenţiei azotate, decesul survine de obicei în aproximativ 2 ani, datorîndu-se unor complicaţii vasculare, cardiace sau cerebrale ale uremiei sau unor infecţii intercurente. Se apreciază că diabetul zaharat reprezintă cauza unui număr important de insuficienţe renale terminale (Quellhorst şi Knuttel, 1977 ; Scribner, 1978).

14.1.6. Tratamentul glomerulosclerozei diabetice

Deoarece leziunile renale sînt în parte progresive şi ireversibile, de importanţă majoră sînt măsurile preventive constînd în depistarea precoce a diabetului zaharat, controlul frecvent al bolnavului şi aplicarea unui tratament dietetic strict individualizat, asociat la nevoie cu medicaţie antidiabetică (insulină sau antidiabetice orale). Aceste măsuri reprezintă o profilaxie generală a atingerii vasculare, inclusiv a microangiopatiei.

Atunci cînd leziunile renale sînt constituite, tratamentul este doar simptomatic, adresîndu-se sindromului nefrotic, hipertensiunii arteriale şi insuficienţei renale. Mai recent unii autori indică totuşi posibilitatea regresiunii în parte a leziunilor MBG printr-un control bun al diabetului.

Numeroase studii au sugerat efectul favorabil al administrării tratamentului antiagregant plachetar (Dobbie şi colab., 1973 ; O'Malley şi colab., 1975 ; Sagel, 1975 ; Mustard şi Packham, 1977 ; Waitzman, 1979), fie numai cu acid acetilsalicilic (Powell şi Field, 1964), fie în combinaţie cu dipiridamol (Donadio şi colab., 1979), sau cu ticlopidin (Nyberg şi colab., 1984). Aplicarea acestei terapii nu permite însă prevenirea progresiunii nefropatiei diabetice spre insuficienţă renală cronică (Tinpall şi colab., 1981).

Rezultatele terapiei sindromului nefrotic sînt puţin satisfăcătoare. Administrarea diureticelor impune o prudenţă deosebită, fiind posibilă decompensarea diabetului. Tiazidicele pot fi eficace atît timp cît azotemia este normală, în timp ce în stadiul avansat se recomandă numai diuretice de ansă (furosemid 20—40 mg, la nevoie pînă la 160 mg de 2 ori pe zi) sau metalazonă (2,5 mg pînă la 25 mg pe zi). Se va acorda atenţie unei eventuale depleţii excesive, de volum, hipokaliemiei şi hipercolesterolemiei secundare. Diureticele antialdosteronice vor fi utilizate cu extremă pru-

denţă, datorită frecvenţei crescute a hipoaldosteronismului la aceşti bolnavi, ceea ce implică un risc crescut de hiperkaliemie. În stadiul de insuficienţă renală, aceste diuretice sînt strict contraindicate.

În caz de edeme refractare la tratamentul simptomatic, în sindromul nefrotic cu insuficienţă renală se poate aplica ultrafiltrarea, care permite depletizarea de apă şi sodiu fără modificarea echilibrului electrolitic şi acidobazic (Dorhout şi colab., 1984 ; Onoyama şi colab., 1987).

În tratamentul hipertensiunii arteriale, în lipsa unui răspuns satisfăcător la diuretice, se va adăuga un antihipertensiv vasodilatator (hidralazină 10—25 mg de 4 ori pe zi, pînă la 75 mg de 4 ori pe zi, sau minoxidil 5—40 mg pe zi). Vasodilatatoarele se vor administra singure sau în asociere cu un betablocant, de preferat selectiv (atenolol 50—100 mg pe zi sau metoprolol 50 mg de 2 ori pe zi). Ca alternativă terapeutică se pot utiliza blocante alfaadrenergice (alfametildopa, 250 mg de 2 ori pe zi pînă la 500 mg de 4 ori pe zi, sau clonidină 0,100 mg de 2 ori pe zi pînă la 500 mg de 4 ori pe zi). În unele cazuri se poate administra captoprilul în doze de 25—100 mg de 3 ori pe zi.

În stadiul de insuficienţă renală nu este indicată restricţia protidică atît timp cît deficitul funcţiei renale este moderat, filtraţia glomerulară peste 30—40 ml/minut şi nu există retenţie azotată (Goldstein şi Massry, 1978 ; Stephen şi colab., 1982). Se va asigura un aport caloric crescut şi se va adapta în mod corespunzător necesarul de insulină şi antidiabetice (Legrain şi colab., 1984). Aportul protidic va fi restrîns numai în momentul cînd ureea serică depăşeşte 100 mg%, iar creatininemia 3—4 mg%, iar dieta protidică va fi selecţionată pentru a conţine proteine cu valoare biologică crescută (Legrain şi colab., 1984).

În stadiul uremic survine o ameliorare paradoxală a echilibrului glucidic, cu scăderea necesarului de insulină datorită diminuării cataboliSmului renal al insulinei şi creşterii nivelului seric al unor peptide care inhibă degradarea enzimatică a hormonului. Rezultă astfel un risc crescut de hipoglicemie la bolnavii trataţi cu insulină.

Pentru controlul hiperglicemiei la bolnavii cu insuficienţă renală, insulina este medicamentul de elecţie. În cazul cînd insulina nu poate fi utilizată, se va recomanda tolbutamidul deoarece este metabolizat de către ficat, iar dozele nu necesită modificări. Se contraindică utilizarea în stadiul de insuficienţă renală de clorpropamidă, acetohexamidă şi fenformid.

În stadiul terminal, cînd clearence-ul de creatinină scade sub 5 ml/min, tratamentul conservator devine ineficient şi singura posibilitate de prelungire a vieţii acestor pacienţi constă în aplicarea dializei cronice sau transplantul renal. Este însă recomandabil ca aceste metode să fie aplicate mai precoce decît în insuficienţa renală terminală de altă etiologie, diabeticul fiind net mai bolnav decît nediabeticul în orice stadiu al insuficienţei renale" (Kjellstrand şi colab., 1973). Indicaţia de supleere a funcţiei renale prin dializă sau transplantare renală trebuie luată în considerare chiar la o concentraţie a creatininei serice de 5—6 mg%, concentraţie la care alţi uremici răspund încă bine la tratamentul conservator (Arieff şi Myers, 1981 ; Avram, 1984). Numeroşi autori consideră că transplantarea renală reprezintă tratamentul de elecţie. Cu toate perspectivele de reabilitare şi supravieţuire mai reduse şi costul mai ridicat faţă de insuficienţa renală de alte cauze, aceste metode se aplică în ultimul timp pe

o scară tot mai largă, cu rezultate relativ satisfăcătoare, mai ales dacă sînt inițiate mai precoce decît în insuficiența renală terminală de altă etiologie (Mauer și colab., 1976). În numeroase centre de dializă, glomeruloscleroza diabetică reprezintă în prezent aproximativ 25—40% din cazurile noi de uremie introduse în program de hemodializă cronică (Friedman și Bexer, 1980; Stephen și colab., 1982; Papper, 1984; Avram și colab., 1984).

14.2. *Sindromul nefrotic în Lupusul Eritematos Sistemic*

M. Voiculescu

Lupusul eritematos sistemic (LES) este un sindrom de pierdere a toleranței imune față de *self* (propriu), caracterizat prin creșterea activității limfocitelor B, apariția de autoanticorpi, complexe imune și limfocite T sensibilizate, care direct sau indirect produc leziuni sistemice (cutanate pulmonare, cardiace, renale, nervoase, seroase etc.), considerate în ansamblul lor ca sugestive pentru LES. Numeroase fapte sugerează că LES este un sindrom și nu o boală cu evoluție multistadială: circumstanțe diferite de apariție (expunere la raze ultraviolete, medicamente, sarcină, infecții etc.) determinism genetic polimorf (asocieri cu HLA B, DR_2, DR_3, deficit congenital de C_2, C_4, IgA etc.), aspecte imunologice variabile (creșterea activității limfocitelor T ajutătoare sau scăderea activității limfocitelor T inhibitoare, prezența sau absența anticorpilor auto-ADN dublucatenar, anti-Sm etc.) tablouri clinice distincte, răspuns terapeutic inegal și posibilitatea de a provoca la animale pierderea toleranței imune față de „propriu" pe diverse căi. Elementul comun și caracteristic rămîne hiperactivitatea limfocitelor B. (Klinmen, 1991). LES nu este singura boală autoimună, dar se diferențiază de toate celelalte prin intensitatea și diversitatea autoagresiunii. Fenomenul capătă proporții sistemice, localizările viscerale fiind condiționate de caracterele reactanților imuni și particularitățile morfo-funcționale ale țesuturilor.

Afectarea renală este frecventă și joacă un rol determinant în evoluția bolii. Se apreciază că 40—75% dintre bolnavi au semne clinice și biochimice de afectare renală și că, virtual, toate cazurile biopsiate prezintă modificări glomerulare (Appel și colab., 1978; Adu, 1982; Baldwin, 1983; Balow, 1987; Font și colab., 1987). Deși, în ultimii ani, mortalitatea prin insuficiență renală a scăzut considerabil, datorită aplicării corticoterapiei, imunosupresivelor, dializei și transplantării renale, totuși insuficiența renală rămîne principala cauză de deces în LES, cu o pondere egală cu a tuturor celorlalte cauze luate la un loc, exceptînd infecțiile (Fang și colab., 1973; Coplon și colab., 1983; Wallace și Dubois, 1987). Proteinuria este prezentă în 50—75% din cazuri. O treime pînă la jumătate dintre acestea dezvoltă sindrom nefrotic (Adu și Cameron, 1982; Hricil și Smith, 1986; Balow, 1987). Proteinuria și, mai ales, sindromul nefrotic prezent de la debutul bolii au semnificație prognostică defavorabilă (Whiting O'Keefe și colab., 1982; Wallace și colab., 1982; Balow și Austin, 1989).

14.2.1. Epidemiologie

Incidența LES este de 2,6—7,5 cazuri pe an la 100 000 locuitori, cu prevalența de 45—60 la 100 000 locuitori. Boala este de 8—10 ori mai frecventă la femei decît la bărbați. Majoritatea femeilor fac boala în perioada hormonală activă, astfel încît înainte de menarhă și după menopauză raportul îmbolnăvirilor femei/bărbați scade de la 8—10/1 la 2—3/1 (Naddock, 1965; Wallace și Dubois, 1987). LES a fost semnalat la toate vîrstele, inclusiv la nou-născuți (lupus neonatal). Vîrful incidenței este în decadele a 3-a și a 4-a de viață (Lee și colab., 1983; McCune și colab. 1987). Boala are agregare familială. Incidența LES este de 1 000 ori mai mare la rudele bolnavilor (3—5%) față de rudele martorilor (0,05%) (Arnett și Schulman, 1976; Beaucher și colab., 1977). LES este asociat statistic antigenelor de histocompatibilitate MHC A_2 și B_8 din clasa I și DR_2 și DR_3 din clasa a II-a. Riscul relativ al bolii este de 3,73 pentru DR_2 și 3,04 pentru DR_3 (Reinertsen, 1978; Walport, 1982; Arnett, 1987). Afectarea renală severă a fost asociată statistic cu HLA-B și DR_3 (Garovoy, 1982). Întrucît HLA-B_8 și DR_3 sînt în linkaj dezechilibrat și asociate cu niveluri ridicate ale anticorpilor nefritogeni anti-ADN dublucatenar, se presupune că răspunsul autoimum și riscul de afactare renală sînt determinate genetic.

14.2.2. Etiologia

Etiologia bolii nu este cunoscută. Numeroase dovezi atestă că factori genetici, infecțioși, fizici, chimici și hormonali sînt implicați în patogeneza LES. Întrucît nici unui dintre aceștia luat separat nu reproduce și nici nu explică patogeneza LES, rezultă că apariția bolii este condiționată de acțiunea conjugată a mai multor factori.

14.2.3. Patogeneză

Pierderea toleranței imune în LES este multifactorială. Numărul și reactivitatea limfocitelor B, inclusiv clonele autoreactive, crește prin unul din următoarele mecanisme: blocajul și supresia limfocitelor *T inhibitorii* de către anticorpi antiidiotipici, virusuri, medicamente (procainamida, clorpromazina), receptori defectivi, deficit de interleukină-2, disfuncția limfocitelor NK (Paul, 1980; Ochi și colab., 1982; Talal, 1982; Sibitt și Baukhurs, 1985); creșterea activității limfocitelor T *ajutătoare* de către medicamente (penicilamina) și alți factori (Schonen și Trentham, 1981; Chalmers și colab., 1982); stimularea directă, policlonală, nespecifică, independentă de limfocitele T, a *limfocitelor B* de către antigene bacteriene sau medicamente (alfa-metil-DOPA) (Fournié și colab., 1976; Parks, 1981; Royer și Reinherz, 1987). În cele din urmă, clonele limfocitare B și T citotoxice, autoreactive, normal interzise sînt defrenate (Nossal, 1987). Secundar, activitatea limfocitelor B crește de 8—10 ori. Se produc autoanticorpi în titru ridicat, majoritatea antinucleari și anti-

limfocitari (Smolen și colab., 1982 ; Kemmer și colab., 1983 ; Balow, 1987 ; Woods și Zvaifler, 1989). Anticorpii antinucleari și anticitoplasmatici formează complexe imune (CI) cu potențial lezional variabil, în timp ce anticorpii antilimfocitari dereglează și mai mult răspunsul imun

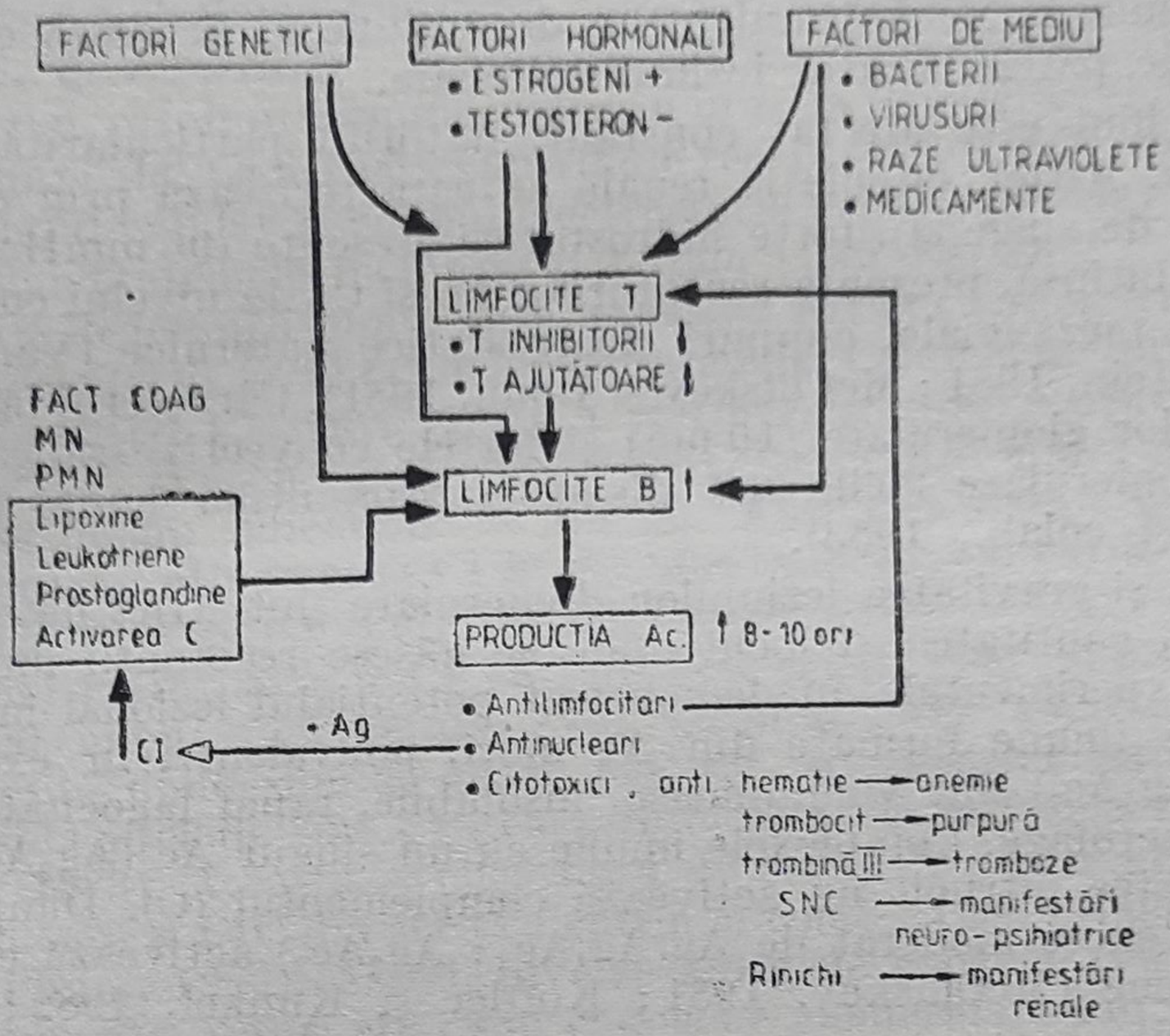


Fig. 14.6. — Mecanismul patogenic al LES.

(Koffer și Kunkel, 1982 ; Inman, 1982 ; Jerne, 1985 ; Burdette și Schwartz, 1987). Factorul genetic intervine la mai multe niveluri și conferă grade diferite de susceptibilitate față de pierderea toleranței imune (Winchester, 1983 ; Raveché, 1984 ; Arnett, 1987 ; Gourley, 1991). În fapt, descendenții moștenesc susceptibilitatea și nu boala însăși. Factorii hormonali accelerează (estrogenii) sau dimpotrivă, frînează (testosteronul) desfășurarea unor etape patogenice (Talal, 1982 ; Grossman, 1985 ; Steinberg, 1991) (fig. 14.6).

Leziunile renale se produc prin mecanisme imune și neimune. Mecanismele *imune* predomină și operează prin intermediul complexelor imune, anticorpilor citotoxici, limfocitelor T sensibilizate cu sau fără mediere anticorpică (Fillit și Zabriskie, 1982 ; Schreiner, 1983 ; Johnson, 1983 ; Lakha, 1983 ; Desfroyes, 1985 ; Wilson și Dixon, 1986 ; Cruickshank, 1987). Mecanismele *neimune* (suprasolicitarea nefronilor restanți, proteinele și fosforul alimentar, hipertensiunea arterială, infecțiile etc.) intervin tardiv și agravează leziunile inițiale (Baldwin, 1983 ; Klahr și colab., 1988). Majoritatea leziunilor renale sînt provocate de complexe imune (Inman, 1982). Complexele imune își exercită acțiunea mediat prin efectori umorali și celulari nespecifici ai inflamației : complementul seric, prostaglandinele, leukotrienele, lipoxinele, aminele (histamina) și peptide vasoactive (angiotensina II și bradikinina), factorii coagulării, polimorfonuclearele, mononuclearele, metaboliții toxici ai oxigenului etc. (Schreiber

și Müller-Eberhard, 1982 ; Border, 1983 ; Brown, 1984 ; Stenson și Parker, 1984 ; Parker, 1984 ; Couser și colab., 1985 ; De Silva, 1987 ; Cross, 1987 ; Dinarello și Mier, 1987 ; Johnston, 1987 ; Lehrer, 1988). Potențialul distructiv al complexelor imune este direct dependent de numărul și tipul mediatorilor umorali și celulari ai inflamației recrutați pe unitatea de timp și masă tisulară. Mecanismul intim de acțiune al acestora este redat în capitolul de patogeneză al leziunilor renale.

Rinichiul este afectat constant, datorită particularităților morfofuncționale. Astfel, circulația renală se caracterizează prin debit ridicat (2 100 litri de sînge/zi), forțe hidrostatice crescute (95 mmHg), suprafață de filtrare întinsă, prezența receptorilor Fc și C_{3b} la nivelul endoteliului și a celulelor mezangiale, cîmpuri electrostatice puternice (Van Es, 1981 ; Nickel și Stein, 1981 ; McCluskey și Bhan, 1981). Caracterul larg fenestrat al capilarelor glomerulare (10 nm) și forțele convective ridicate necesare filtrării glomerulare facilitează dispersia reactanților imuni în glomerul (Johnson și colab., 1983).

Tipul și gravitatea leziunilor glomerulare sînt strict determinate de caracterele, cantitatea și locul unde se găsesc reactanții imuni. Studii clinice și experimentale au demonstrat potențialul lezional inegal al CI. Complexele imune formate din Ag mari, polivalente, în exces de Ac (Ag_7Ac_8 ; Ag_6Ac_7) sînt voluminoase, insolubile, rapid fagocitate și degradate de macrofage. Complexele imune cu un singur Ac (Ag_2Ac_1 ; Ag_1Ac_1) sînt inofensive întrucît nu activează complementul (C). Dimpotrivă, CI formate în exces moderat de Ag(Ag_4Ac_3 ; Ag_3Ac_2) activează energic C și sînt patogene (McCluskey, 1981 ; Koffler și Kunkel, 1982 ; Wilson și Dixon, 1986).

Raportul sub care Ag se combină cu Ac este determinat de cantitatea absolută și relativă a reactanților imuni și caracteristicile fizice, chimice și biologice ale acestora (vezi pag. 60). Ac anti-ADN dublu catenar, cu afinitate crescută, punct izoelectric ridicat, comportament crioglobulinic, din subclasele IgG_2 și IgG_3, formează CI cu potențial nefritogen ridicat. Dimpotrivă, Ac anti-Sm, cu afinitate redusă, punct izoelectric scăzut, de tip IgM, au capacitate lezională redusă (Clough și Valenzuela, 1980 ; Mc Cluskey și Bhan, 1981 ; Van Es, 1981 ; Beaufils și colab., 1983 ; Pollack și Pirani, 1987).

Studii imunohistologice au arătat că între cantitatea reactanților imuni din glomerul, evaluată prin imunofluorescență sau microscopie electronică, și gravitatea leziunilor glomerulare, apreciată microscopic sau prin debitul proteinuriei, există o strînsă corelație (Adu, 1982 ; Koffler și Kunkel, 1982 ; Baldwin, 1983 ; Pollack și Pirani, 1987). Cantitatea de reactanți imuni din glomerul este determinată de raportul dintre cantitatea depusă sau formată și cantitatea îndepărtată prin fagocitoză mezangială, catabolism, eliminarea urinară sau retur în circulație (Johson și colab., 1988). Cu cît cantitatea de CI depusă crește sau cu cît capacitatea de fagocitoză mezangială scade, cu atît gravitatea leziunilor glomerulare este mai mare. Între nivelul CI circulante, scăderea capacității de fagocitoză a macrofagelor splenice sau a celulelor Kupffer și gradul modificărilor glomerulare există o legătură directă. Astfel, frecvența și gravitatea leziunilor glomerulare este mai mare la subiecții cu capacitate de fagocitoză macrofagică redusă congenital (receptor Fc defectiv) sau prin supra-

saturare cu CI (Elkon și colab., 1980; Paris și colab., 1981; Schifferli și colab., 1986). Întrucît fagocitoza mezangială este un proces activ și limitat energic, se presupune că depuneri masive de CI saturează celulele mezangiale (Raij și Keane, 1985). CI nefagocitate se depun în glomerul, după legi fizice, chimice și biologice.

După un scenariu inspirat din cercetări experimentale efectuate cu CI preformate de dimensiuni și sarcină electrică cunoscută s-a ajuns la concluzia că, inițial, reactanții imuni se depun în zona fenestrată și în caveolele celulelor endoteliale. La aceasta contribuie receptorii Fc și C_{3b} de pe suprafața endoteliului capilar și cîmpul electrostatic negativ generat de proteoglicanii și sialoproteinele membranei bazale (Van Es, 1981; Johnson și colab., 1983). Reactanții imuni care depășesc bariera endotelială intră în contact cu receptorul Fc al celulelor mezangiale. Celulele mezangiale fagocitează preferențial CI mari (peste 1×10^6D) și care conțin IgA (Van Damme, 1977; Wilson și Dixon, 1986). Reactanții imuni nefagocitați mezangial se depun subendotelial. Cu cît cantitatea de CI nefagocitată este mai mare, cu atît fixarea CI în membrana bazală și extracapilar este mai largă (Koffler și Kunkel, 1982; Inman, 1682).

Cea mai mare parte a CI se formează local, prin cuplarea Ac cu Ag implantat anterior glomerular (Van Damme, 1977; Couser și Salant, 1982). Datorită dimensiunilor mari, CIC nu pot tranzita MBG. Depozitele dense subepiteliale sînt CI generate local (Van Es, 1981; Cuplepper și Andreoli, 1983). Aceasta explică lipsa de corelație dintre glomerulopatia membranoasă și CIC din ser (Valentijn și colab., 1985; Endo și colab., Pollack și Pirani, 1987). Astfel, diverse antigene exogene (virusuri, bacterii, medicamente, seruri etc.) sau endogene glomerulare sau neglomerulare (ADN dublucatenar, antigene neoplazice, crioglobuline etc.) implantate glomerular cuplează Ac și formează *in situ* CI. ADN nativ dublu catenar disociază spontan din CIC formate cu Ac cu afinitate redusă. Datorită afinității electrochimice față de fibrele de colagen, ADN dublu catenar se fixează electiv în MBG (Izui, 1976). Legătura dintre glomerulopatia membranoasă și Ac cu afinitate redusă este determinată de proprietatea CIC formate din Ac cu afinitate redusă de a disocia și elibera Ag cuplate, care devin astfel disponibile fixării în MBG (Couser și Salant, 1982).

Complexele imune depuse sau formate local provoacă leziuni glomerulare proporțional cu numărul și cantitatea mediatorilor umorali și celulari recrutați (pag. 59). Între nivelul CIC, scăderea titrului C_4, C_3, CH_{50}, creșterea valorilor subprodușilor de activare C_{4d} și C_{2d}, prezența mononuclearelor, polimorfonuclearelor, IgG, C_{1q} și C_3 în glomeruli și apariția leziunilor glomerulare există o strînsă legătură, de tip cauză-efect și doză-efect (Brown, 1984; Parker, 1984; Couser și colab., 1985; Schur, 1987; Da Silva, 1987). Cu cît cantitatea de CI, mononucleare și polimorfonucleare din glomerul este mai mare, cu atît amploarea leziunilor glomerulare și debitul proteinuriei sînt mai crescute (Van Damme, 1977; Couser și Salant, 1982; Koffler și Kinkel, 1982). Caracterul patogen al CI din glomeruli, tubi și interstițiu este sugerat de prezența fragmentelor active C_{1q} și C_{3b} în leziuni alături de Ac și Ag. Datorită gradului ridicat de eterogenitate, nivelul anticorpilor antinucleari (AAN) și al CI circulante se corelează slab sau deloc cu prezența sau gravitatea leziunilor renale (Valentijn și

colab., 1985; Endo și colab., 1985; Balow, 1987). Prezența leziunilor renale se corelează mai bine cu anticorpii anti-ADN dublucatenar, scăderea nivelului C_4, C_3, CH_{50} sau creșterea valorilor complexului de atac membranolitic C_{56789} (Falk și colab., 1985; Pollack și Pirani, 1987).

Asemănările histopatologice dintre nefropatia lupică și afectarea renală din boala serului cronică, indentificarea prin imunofluorescență sau imunohistochimie a IgG, IgM, C_{1q}, C_4, C_3, crioglobuline, ADN dublucatenar, precum și succesiunea bine stabilită temporal între apariția CIC, scăderea nivelului seric al C_4, C_3, CH_{50} și constituirea leziunilor glomerulare sugerează, în ansamblul lor, că nefropatia lupică este provocată de CI.

Frecvența și gravitatea leziunilor renale este redusă în LES fără AAN, cu deficit congenital de C_3, C_4, B sau indus de medicamente (Maddison, 1982; Rynes, 1982; Paller și colab., 1983; Dubois și Wallace, 1987). LES fără AAN reprezintă 5% din totalul bolnavilor și în 67% din cazuri au Ac anticitoplasmatici anti-Ro (SS-A) și anti-La (SS-B). Frecvența afectării renale determinată clinic este redusă (12%) (Maddison, 1982). Paucitatea leziunilor renale se explică prin lipsa de tropism renal al Ag Ro și La și activarea incompletă a C.

Limfocitele T citotoxice sensibilizate produc leziuni renale direct sau mediat de Ac (Smolen și colab., 1982; Fillit și Zabriskie, 1982; Mc Cluskey, 1983). Studii imunohistochimice și în culturi de țesuturi au relevat că limfocitele T sînt sensibilizate față de antigenele tubulare și glomerulare și că probabil participă în patogeneza leziunilor tubulointerstițiale din LES (Schreiner, 1983; McCluskey, 1983). Raportul T_4/T_8 crește în infiltratul inflamator peritubular îndeosebi în stadiile active ale bolii (Pollack și Pirani, 1987).

14.2.4. Morfopatologie

Leziunile renale sînt polimorfe și diferă între bolnavi, rinichi și glomerulii aceluiași rinichi. Rata medie de transformare a modificărilor histologice renale este de 10—15% cu limitele 7,4—56% pe un interval de urmărire cuprins între 1 și 12 ani (Stricker și colab., 1973; Ginzler și Blumenthal, 1982; Lee și colab., 1984). În raport cu localizarea reactanților imuni se descriu modificări glomerulare, tubulo-interstițiale și arteriale.

Modificările *glomerulare* ocupă un loc central în cadrul nefropatiei lupice. Aspectul histologic este polimorf și dinamic. Modificările glomerulare acoperă practic întreg spectrul glomerulopatiilor, cu variații între glomeruli și ansele capilare ale aceluiași glomerul. Tabloul histologic se transformă frecvent cu o rată medie de 29% pe un interval de 1—12 ani (Ginzler și Bleumenthal, 1982). Caracterul divers și variabil al glomerulopatiei lupice este determinat de arsenalul imunopatologic bogat și divers, specific LES.

Modificările glomerulare *microscopooptice* cuprind leziuni proliferative segmentare (părți din ansele capilare), focale (sub 50% din glomerulii afectați) și difuze (peste 50% din glomeruli afectați), infiltrate cu polimorfonucleare și mononucleare, excrescențe semilunare, zone de necroză, corpi hematoxilinici, trombi hialini și fibrină intracapilară, îngroșarea membranei bazale glomerulare, scleroză focală sau difuză. Celulele endo-

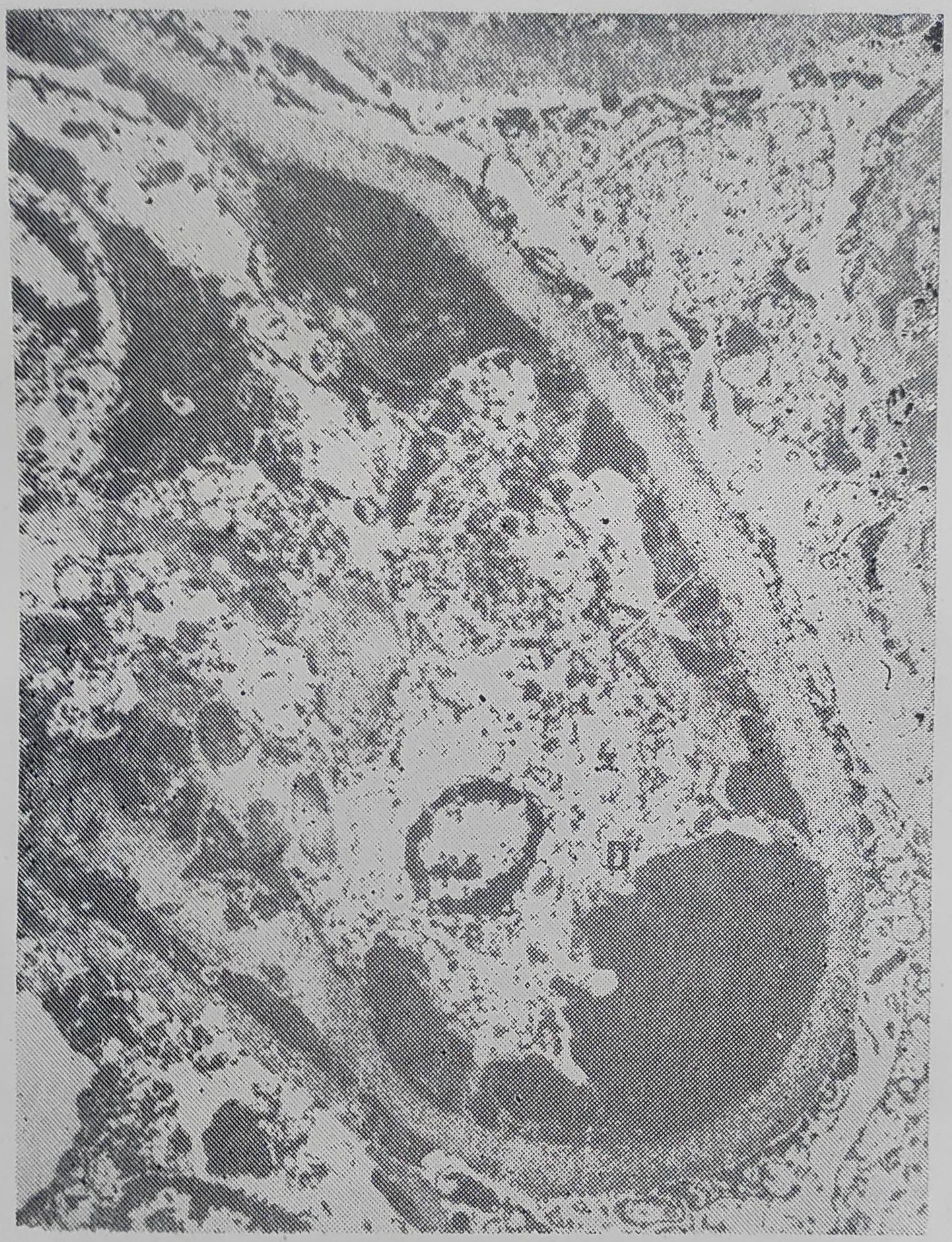


Fig. 14.7. — Nefropatie lupică. Depozite (D) electronodense, subendoteliale (Zollinger). (ME × 11 000).

Fig. 14.8. — Depozite liniare de IgG de-a lungul membranei bazale glomerulare renale. Imunofluorescență.

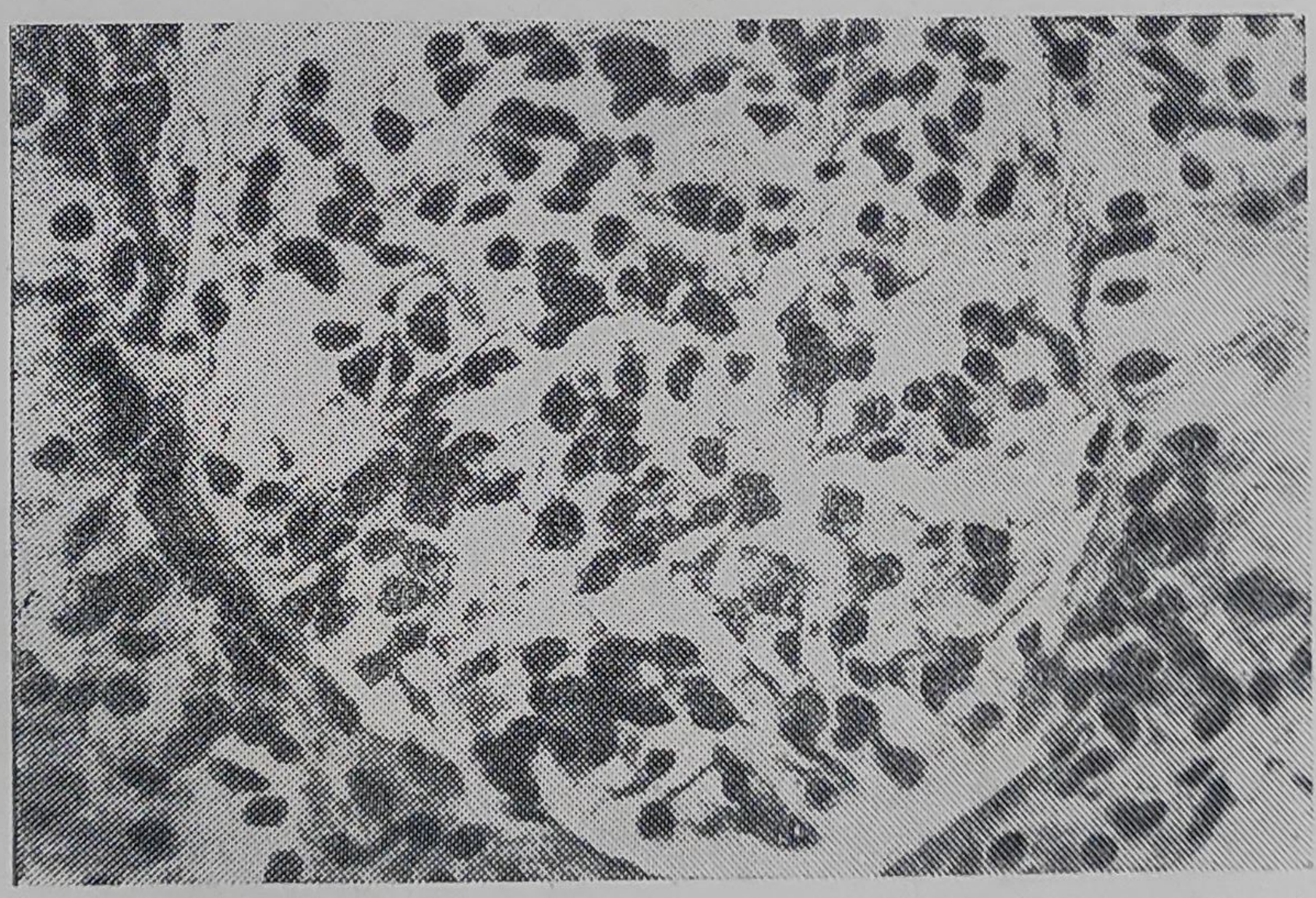


Fig. 14.9. — Hipercelularitate endotelio-mezangială. Simfize parietale ale capsulei.

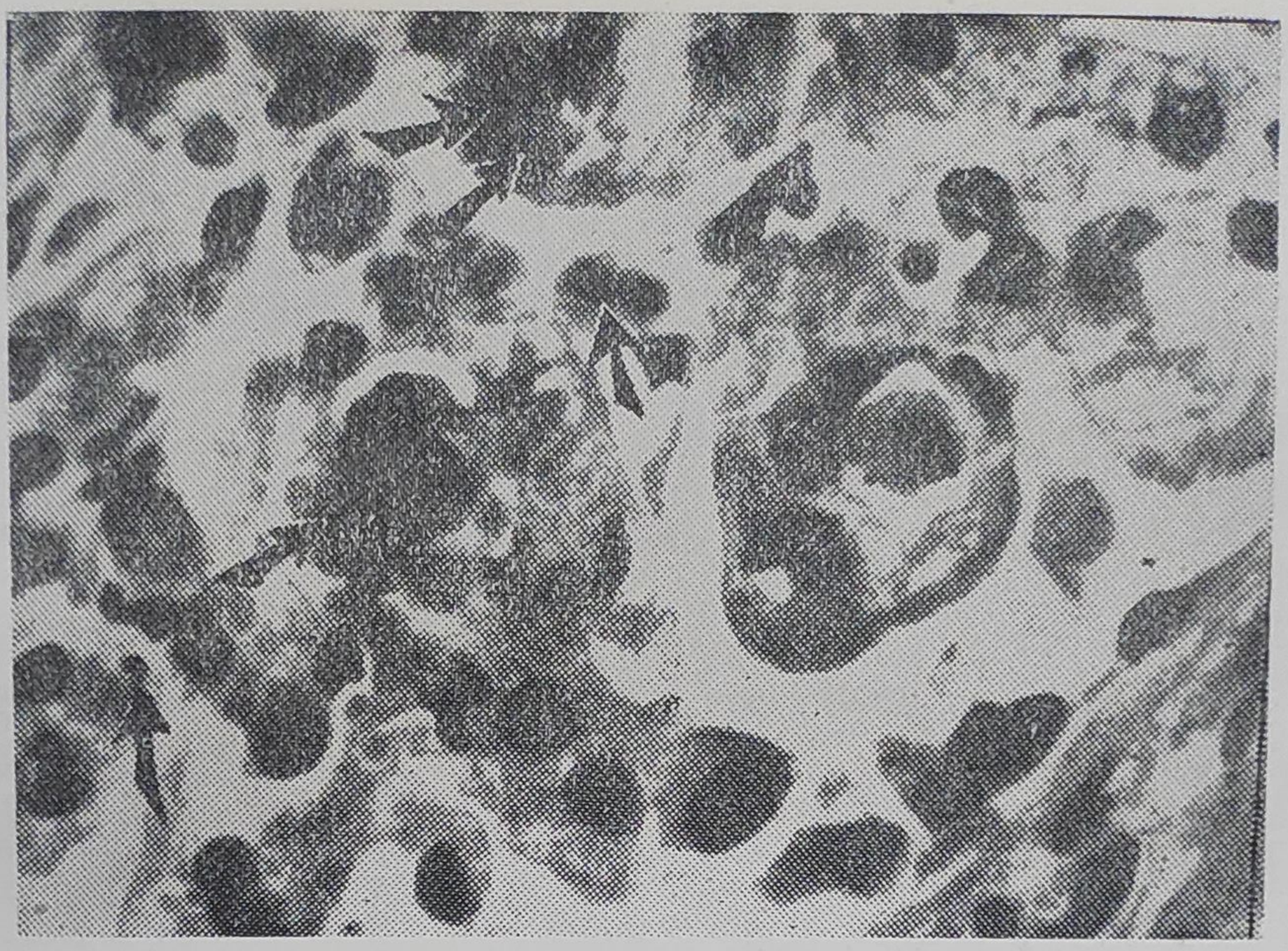


Fig. 14.10. — Nefropatie lupică. Corpi hematoxilinici.

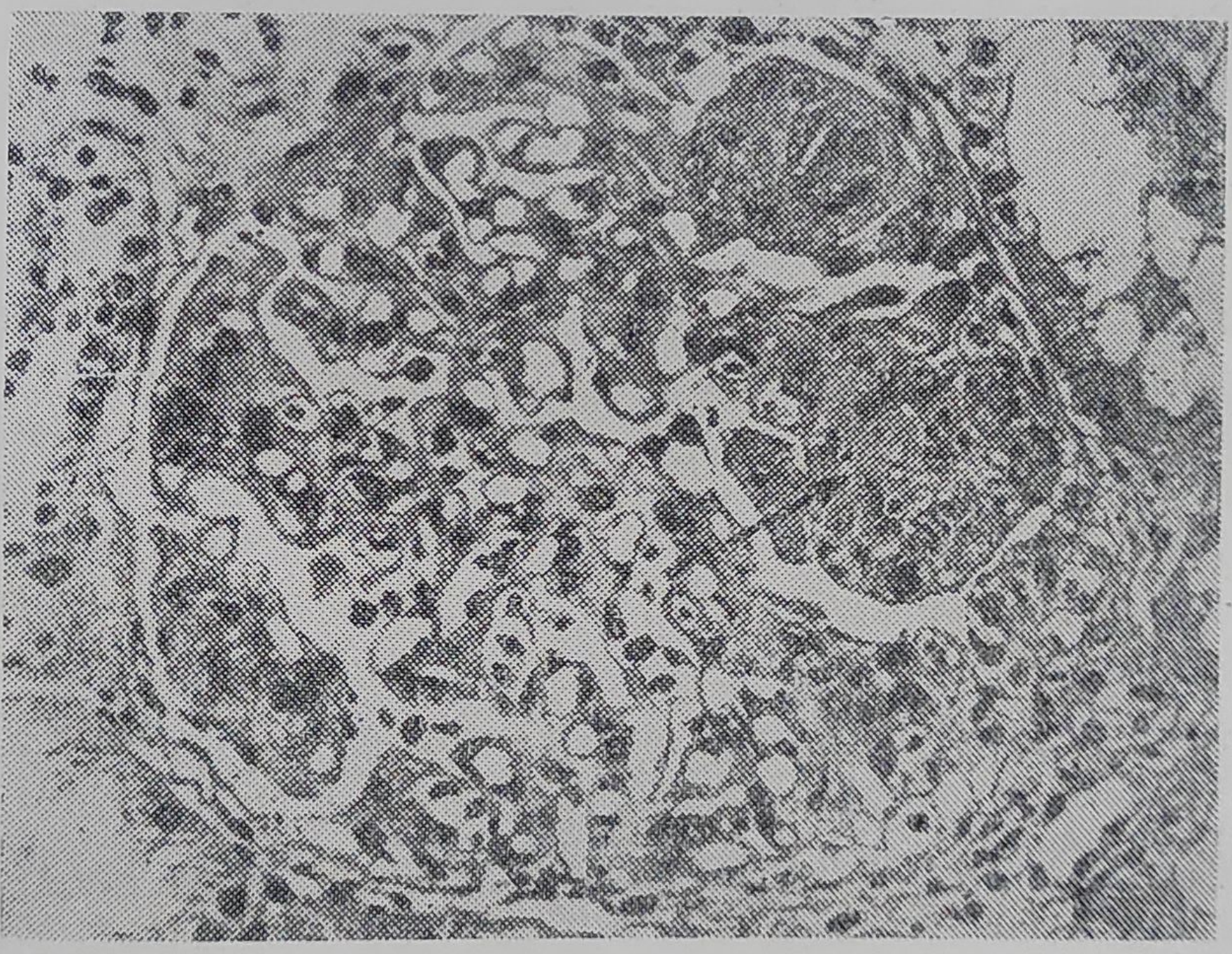
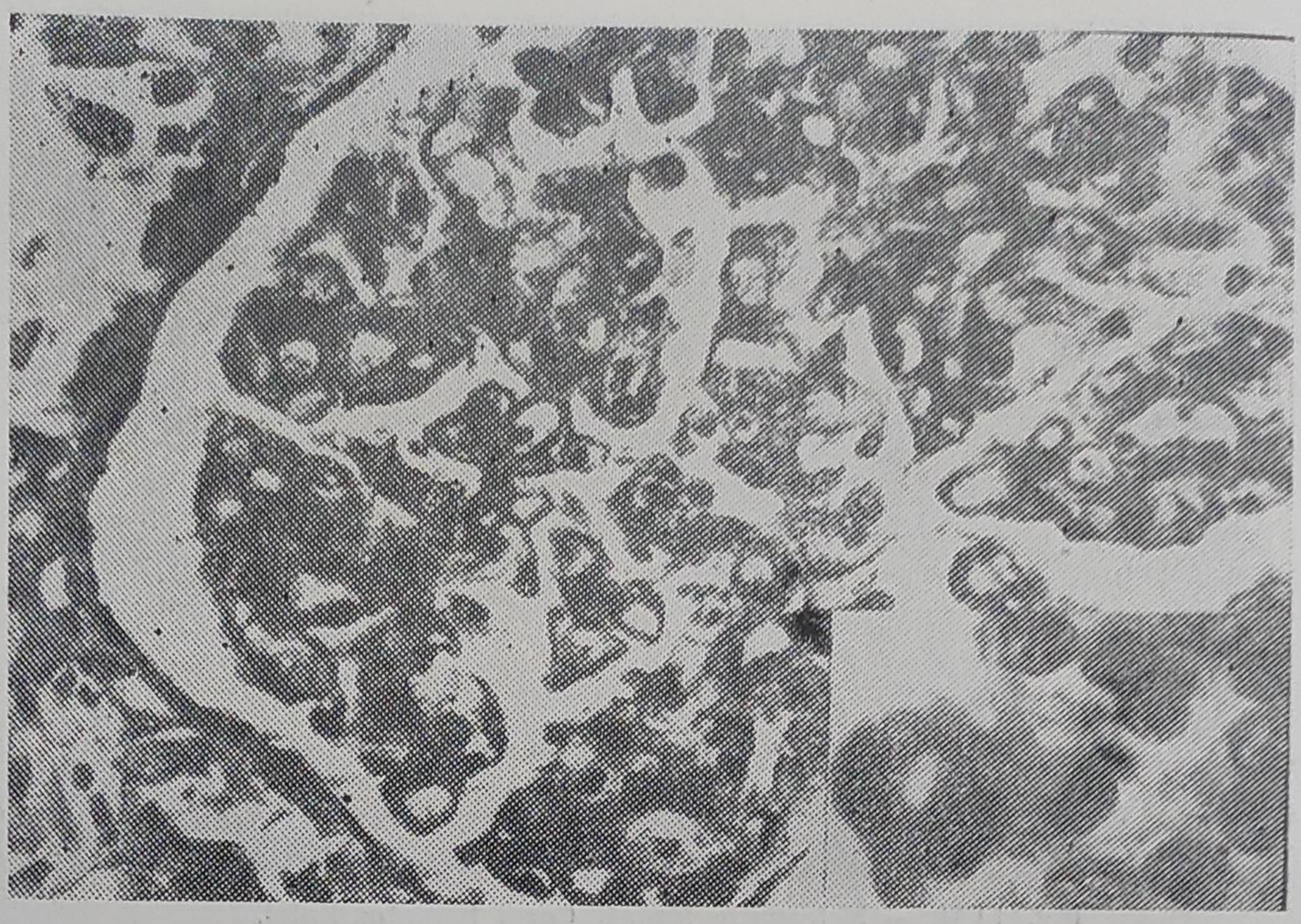


Fig. 14.11. — Nefropatie lupică. Glomerulită proliferativă cu focare de necroză fibrinoidă.



a

b

Fig. 14.12. a, b. — Nefropatie lupică. Îngroșare difuză a anselor capilare cu aspect de *wire loop*.

teliale, epiteliale și mezangiale prezintă diverse grade de hipertrofie și hiperplazie, în strînsă corelație cu locul și cantitatea depozitelor electronodense (fig. 14.7 și 14.8). Hipertrofia și hiperplazia mezangială este constantă. Proliferarea epitelială parietală se asociază cu simfize parieto-capilare (fig. 14.9), excrescențe semilunare, fibrină în spațiul de filtrare. Infiltratul inflamator conține polimorfonucleare și mononucleare, în strînsă corelație cu cantitatea depozitelor electronodense depuse mezangial și subendotelial. O parte dintre mononucleare sînt limfocite T, cu raportul T_4/T_8 crescut. Se observă mici focare de necroză, picnoză și coriorexis nuclear. Unele zone de necroză sînt lobulare, cu structură granulară, colorate roz cu hematoxilină-eozină și formate din resturi nucleare. Corpii hematoxilinici Gross (fig. 14.10), rotunzi sau ovalari, amorfi și fără membrană limitantă, colorați roz-violet cu hematoxilină- eozină, conțin citoplasmă degenerată și reprezintă echivalentul tisular, considerat patognomonic, al celulelor lupice. În lumenul capilarelor s-au constatat trombi de fibrină sau hialini, cu aspect de mase proteinacee eozinofilice, și necroză fibrinoidă parietală (fig. 14.11). Ambele leziuni se întîlnesc în formele grave de nefropatie lupică și au prognostic defavorabil (fig. 14.12). Membrana bazală glomerulară este îngroșată și deformată proporțional cu numărul depozitelor electronodense depuse subendotelial. Scleroza glomerulară este o structură reparatorie afuncțională, care cuprinde segmente lobulare sau glomerulul în întregime și se corelează cu o evoluție proastă, spre insuficiență renală (Adu și Cameron, 1982; Koffler și Kunkel, 1982; Rothfield, 1983 Ralow, 1987).

Examenul microscopic efectuat în *imunofluorescență* a relevat, în mezangiu și de-a lungul membranei bazale glomerulare, prezența de agregate granulare formate din IgG, IgM, IgA, C_1, C_4, C_3, B și fibrină (Andreas și colab., 1970 Wilson, 1982; Baldwin, 1983). Agregatele sînt CI și corespund topografic depozitelor electronodense.

Examenul în *microscopie electronică* evidențiază depozite dense dispuse practic în toate structurile glomerulare. Locul și cantitatea depozitelor electronodense se corelează cu forma și gravitatea glomerulopatiei lupice. Depozitele localizate mezangial sînt constant prezente, indiferent de forma histologică a glomerulopatiei lupice. Depozitele subendoteliale au aspect granular sau de amprentă digitală. În formele active și severe de glomerulopatie, depozitele sînt numeroase și conferă anselor capilare un aspect neregulat, țepos de sîrmă ghimpată. Depozitele subepiteliale sînt distribuite neregulat și au formă variabilă : tubulară sferică, filamentoasă (Balow, 1987). Studii imunohistochimice au stabilit că depozitele electronodense conțin IgM, IgG, IgA, ADN nativ dublu- și monocatenar, C_1, C_4, C_3, crioglobuline (Wilson, 1982; Koffler și Kunkel, 1982; Glassock și colab., 1986). În citoplasma celulelor endoteliale s-au observat incluziuni tubuloreticulare, asemănătoare structural mixovirusurilor (Gyorkey, 1972). Analiza microtubulilor prin metode de fuziune celulară, coculTivare, încorporare de timidină tritiată, metode imunohisto-chimice a demonstrat că aceștia nu sînt virusuri și că probabil reprezintă deșeuri ale catabolismului celular (Philips, 1976).

Clasificarea glomerulopatiei lupice propusă de OMS distinge şase clase de modificări glomerulare (tabelul nr. 14.2) :

— clasa I cuprinde cazurile (sub 1%) la care nu se constată modificări glomerulare, inclusiv la examenul în microscopie electronică (tabelul nr. 14.3);

Tabelul 14.2

Clasificarea glomerulopatiei lupice

Tipul I	Aspect normal
Tipul II	Modificări mezangiale
II A	Alterări mezangiale minime
II B	Glomerulonefrită mezangială
Tipul III	Glomerulonefrită proliferativă focală sau segmentară
Tipul IV	Glomerulonefrită proliferativă difuză
Tipul V	Glomerulonefrită membranoasă
Tipul VI	Scleroză glomerulară difuză

Tabelul nr. 14.3

Aspectul modificărilor renale în raport cu tipurile nefropatiei lupice (după Pollack şi Pirani, 1987)

Clasificarea OMS		Microscopie optică		Imunofluorescenţ		Microscopie electronică		
		mezangial	peretele capilar	mezangial	Peretele capilar	Mezangial	Subendotelial	Subepitelial
I.	Normal	0	0	0	0	0	0	0
II.	II.A. Depozite mezangiale	0	0	+	0	+	0	0
	II.B. Hiperplazie mezangială	+	0	+	0	+	0	0
III.	GMN cu proliferare focală şi/sau segmentară	+	±	++	±	++	±	±
IV.	GMN cu proliferare difuză	++	++	+++	+++	+++	+++	±
V.	GMN membranoasă	+	++	+	++	+	±	++

— clasa a II-a reunește cazurile (15—26%) cu modificări exclusiv mezangiale, detectabile prin imunofluorescență și/sau microscopie electronică (IIA) sau prin examen microscopic optic (IIB). Se observă moderată hiperplazie mezangială, prezența în imunofluorescență a unor agregate mezangiale cu IgG, IgA, IgM și C_3 și, corespunzător acestora, depozite electronodense. Tubii, interstițiul și vasele nu sînt afectate

— clasa a III-a grupează glomerulopatiile proliferative segmentare și focale (18—25%). Se remarcă grade variabile de proliferare endotelială, strict limitată la o parte dintre ansele capilare (segmentară) și la mai puțin de 50% din glomerulii examinați (focală). În 1/3 din cazuri se constată hipertrofie și hiperplazie mezangială, iar în formele active și severe, infiltrat inflamator, cariorexis, trombi vasculari, hiperplazie epitelială parietală și tendință la formarea de semilune glomerulare. În formele inactive este prezentă scleroza segmentară și focală. În majoritatea cazurilor coexistă modificări inflamatorii focale tubulo-interstițiale și grade diferite de scleroză interstițială și atrofie tubulară (Magil și colab., 1982; Grishman și Chung, 1982; Pollack și Pirani, 1987). De-a lungul capilarelor, în regiunea subendotelială și în mezangiu s-au evidențiat prin imunofluorescență IgG, IgA, IgM și C_3, iar microscopoelectronic depozite dense (Hricik și Smith, 1986).

— clasa a IV-a definește grupul de modificări proliferative difuze (38—50%). Spre deosebire de forma precedentă, leziunile se extind la întregul glomerul și afectează peste 50% din totalul glomerulilor. Gradul de hipertrofie și hiperplazie mezangială și endotelială este mai mare. Într-un sfert din cazuri, proliferarea mezangio-endotelială și leziunile membranoase au caracter extensiv și îmbracă aspectul glomerulopatiei membranoproliferative (mezangio-capilară) (Balow, 1987; Pollack și Pirani, 1987). Corpii hematoxilinici, excrescențele semilunare glomerulare și trombii vasculari sînt frecvent prezenți (Yeung și colab., 1984; Hricik și Smith, 1986). Afectarea tubulo-interstițială și vasculară este constantă. Examenul în imunofluorescență relevă IgG, IgM, IgA și C_3, iar examenul microscopo-electronic evidențiază depozite dense localizate mezangial, subendotelial, tubulo-interstițial, în strînsă corelație cu gravitatea leziunilor (Koffler și Kunkel, 1982; Glassock și colab., 1986).

— clasa a V-a cuprinde glomerulopatia membranoasă (10—16%). MBG este difuz îngroșată și neregulată și, în mod caracteristic, conține depozite dense subepiteliale între protruziile spinoase. Spre deosebire de forma idiopatică, în LES se asociază hiperplazie mezangială și endotelială, precum și modificări tubulo-interstițiale. Examenul microscopic în imunofluorescență relevă depuneri fine granulare de IgG, IgA, IgM și C_3, localizate subepitelial și mezangial. Examenul microscopoelectronic evidențiază depozite dense subepiteliale și, într-o mai mică măsură, mezangiale (Balow, 1987; Pollack și Pirani, 1987).

— clasa a VI-a reunește cazurile cu scleroză glomerulară difuză (2%). Scleroza glomerulară difuză din LES nu se deosebește de celelalte tipuri de scleroză glomerulară și reprezintă în fapt calea finală comună mai multor leziuni glomerulare, indiferent de forma histologică și de cauză.

Modificările *tubulo-interstițiale* sînt prezente în 50—60% din cazuri și sînt frecvent asociate glomerulopatiei proliferative difuze (McCluskey,

1983; Banabe și Martinez-Moldeno, 1988). Se remarcă infiltrate limfoplasmocitare, cu predominanța limfocitelor T și raportul T_4/T_8 crescut, edem, depozite electronodense, îngroșarea membranei bazale tubulare, grade diferite de atrofie tubulară și fibroză interstițială. În imunofluorescență s-au evidențiat depuneri de IgG și C_3. Examenul microscopoelectronic demonstrază prezența depozitelor dense în membrana bazală tubulară și în interstițiu (Adu și Cameron, 1982; Rothfield, 1983).

Leziunile *arteriale* interesează preponderent segmentul intralobular și se caracterizează prin infiltrat inflamator perivascular, îngroșarea peretelui vascular, inflamație, edem și necroză fibrinoidă parietală. În unele cazuri, lumenul vascular conține trombi de fibrină. Microscopoelectronic s-au observat depozite electronodense în peretele arterial (Bhuyan și colab., 1983; Glassock și colab., 1986).

Studii anatomo-clinice au constatat un grad redus de corelație între modificările glomerulare după clasificarea OMS și evoluția clinică a bolnavilor. Astfel, s-a constatat că 25% dintre bolnavii cu glomerulopatie proliferativă difuză nu au modificări clinice (Mann și Neilson, 1985). Biopsia renală efectuată la un grup de bolnavi fără semne clinice de afectare renală a arătat că 47% din cazuri au modificări mezangiale corespunzătoare claselor IIA și IIB, iar 13% din cazuri au leziuni focal proliferative, conform clasei III (Font și colab., 1987). În același timp, proteinuria, cel mai comun semn de afectare renală, s-a întîmplat cu aceeași frecvență atît în cadrul modificărilor glomerulare anodine (glomerulopatie mezangială sau proliferativ-focală), cît și în formele de afectare glomerulară cu prognostic prost (glomerulopatia difuz proliferativă și glomerulopatia cu scleroză difuză). Analize multivariante bazate pe clasificarea OMS nu au reușit să identifice un grup de parametri morfologici pe baza cărora prognosticul bolnavilor să poată fi estimat cu acuratețe. Principalele cauze care afectează prognoza morfologică sînt: ignorarea leziunilor tubulointerstițiale și vasculare; lipsa de cuantificare și departajare între leziunile cu caracter activ și cele cronice; rata mare de transformare a leziunilor. Cu toate acestea, clasificarea OMS a adus îmbunătățiri importante față de vechile clasificări: a separat glomerulopatia proliferativă focal-segmentară de glomerulopatia mezangială, a creat un limbaj comun și accesibil între morfopatologi și clinicieni. Ca orice clasificare, ea generează categorii rigide, care nu țin seama de formele mixte sau de tranziția de la o formă la alta. De asemenea, neincluderea unor parametri histologici importanți, ca de exemplu leziunile tubulo-interstițiale și cele vasculare, precum și exprimarea necuantificată a leziunilor, fără deosebire între formele active și cele cronice, limitează într-o mare măsură acuratețea prognozei morfologice. Astfel, unii autori (Mahajan și colab., 1978; Pollack și Pirani, 1987) contestă clasificarea OMS și, bazați pe rata ridicată de transformare (10—13%) a glomerulopatiei focal-proliferative în cea difuz-proliferativă, consideră că între cele două forme nu există deosebiri calitative, ambele fiind stadii cantitativ diferite ale aceluiași proces lezional. În contrast cu aceștia, alți autori (Grishman și Chung, 1982; Baldwin, 1983) demonstrează existența unor praticularități morfologice pe baza cărora se separă forma focală de forma difuză, considerînd că prima este expresia unei reacții locale segmentare, independente de mecanismul formării depozitelor imune în restul glomerulului. În glomerulopatia

focal-segmentară proliferativă, leziunile au caracter strict segmentar, asociază frecvent necroză, mici excrescenţe şi moderată proliferare mezangială. În mod caracteristic, nu se observă depozite subendoteliale şi anse capilare cu aspect de „sîrmă ghimpată", iar evoluţia este constant favorabilă spre vindecare.

Un progres important în evaluarea şi utilizarea datelor morfologice l-au reprezentat exprimarea semicantitativă (Austin şi colab., 1983) şi introducerea unei distincţii între caracterul activ şi cel cronic al leziunilor renale (tabelul nr. 14.4) (Pirani şi colab., 1968). Utilizînd un punctaj

Tabelul nr. 14.4

Tipuri histologice de leziuni glomerulare în funcţie de evoluţia clinică a LES (după Pirani şi colab., 1968)

LEZIUNI ACTIVE (ACUTE)	LEZIUNI CRONICE
• *Glomerulare*	• *Glomerulare*
— Proliferare celulară	— Scleroză glomerulară
— Necroză fibrinoidă, cariorexis	— Excrescenţe fibroase
— Excrescenţe semilunare	
— Trombi hialini	
— Infiltrat leucocitar	
• *Tubulointerstiţiale*	• *Tubulointerstiţiale*
— Infiltrat mononuclear	— Fibroză interstiţială
	— Atrofie tubulară

diferenţiat pentru leziunile glomerulare şi tubulo-interstiţiale active şi cronice, Austin (1983) şi Whiting (1982) reuşesc să stabilească indici de activitate şi de cronicitate. Dintre parametrii morfologici care definesc indicele de activitate (excrescenţele semilunare, necroza fibrinoidă, proliferarea endocapilară, infiltratul inflamator, trombii hialini), numai gradul de formare a excrescenţelor semilunare glomerulare şi necroza fibrinoidă se corelează cu riscul apariţiei insuficienţei renale. Analiza parametrilor indicelui de cronicitate (scleroza difuză glomerulară, semilunele fibroase, fibroza interstiţială, atrofia tubulară) a arătat că scleroza glomerulară şi atrofia tubulară sînt în strînsă corelaţie cu apariţia insuficienţei renale. Dintre mai mulţi parametri clinici, biochimici, imunologici şi morfologici, numai parametrii morfologici, exprimaţi semicantitativ şi diferenţiat după gradul de activitate al leziunilor, s-au corelat statistic cu evoluţia spre insuficienţă renală (Whiting O'Keefe şi colab., 1982; Austin şi colab., 1983). Aceste studii plasează datele morfologice pe primul loc în prognoza nefropatiei lupice şi recomandă biopsia renală ca metodă de explorare obligatorie la bolnavii cu manifestări clinice şi/sau biochimice urinare. Întrucît peste 3/4 dintre bolnavii *fără* modificări clinice urinare au biopsii renale pozitive, cel mai adesea glomerulopatii mezangiale şi focal-proliferative, recomandăm electuarea biopsiei renale în mod sistematic (Stamenkovici şi colab., 1986; Font şi colab., 1987).

14.2.5. Tabloul clinico-biologic extrarenal

Diferă în mod caracteristic de la caz la caz şi de la un episod evolutiv al bolii la altul. Debutul este acut (85%) sau insidios (15%). Simptomatologia *inaugurală* este dominată de febră (95—100%), artrită (80—85%), erupţii cutanate (30%), afectare renală (10%), poliserozită (10%), afectarea SNC (8%), anemie, leucopenie, trombocitopenie, fenomen Raynaud, tromboflebită (1—2%) (Schur, 1983; Dubois şi Wallace, 1987). În tabelul nr. 14.5 redăm frecvenţa principalelor afectări viscerale şi modificări biochimice şi imunologice pe tot *parcursul bolii.*

Anemia este prezentă în 40—70% din cazuri şi este determinată de: blocarea fierului în sistemul reticuloendotelial (40—50%), hemoragii digestive, hemoliză (6—10%), hipo- sau aplazie medulară. Leucopenia cu limfopenie se constată în 55—65% din cazuri şi se corelează cu caracterul activ al bolii. VSH şi fibrinogenul sînt constant crescute şi variază paralel cu evoluţia bolii. Hipergamaglobulinemia de tip policlonal se întîlneşte în 80% din cazuri, cu creşterea preponderentă a IgG. Factorul reumatoid este semnalat în 40—50% din cazuri, iar crioglobulinele de tip mixt în 35—40% din cazuri. Crioglobulinele activatoare de C sînt asociate statistic nefropatiei lupice (Schur, 1983; Bombardieri şi colab., 1986).

Tabelul nr. 14.5

Prevalenţa cumulativă a manifestărilor clinice şi de laborator în LES (după Rothfield, 1983; Hahn, 1981; Schur, 1983; Stevens, 1983; Provost şi Dore, 1983; Zizic, 1983; Zvaifler, 1981)

Artrită, artralgii	88—95%	Mialgii	15—50%
Febră	80—83%	Manifestări nervoase	32—50%
Astenie	76—80%	• Psihoze	35%
Manifestări cutanate	74—80%	• Crize epileptice	1— 2%
şi mucoase		• Neuropatii periferice	10—15%
• Eritem	82—94%	Manifestări gastrointestinale	30—45%
• Ulcere	10—36%	Adenopatii	20—45%
• Vasculită	20%		
• Sindrom Raynaud	20—44%	Hepatomegalie	25—30%
• Leziuni discoide	12—19%		
• Fotosensibilitate	35—41%	Splenomegalie	15—20%
• Alopecie	40—70%		
Manifestări renale	54—78%	Manifestări oculare	10—25%
• Proteinurie	50—78%	• Conjunctivită şi episclerită	15%
• Sindrom nefrotic	18—20%	• Exudate retiniene	10—25%
• Hematurie	35—42%	Miozită	4—11%
• Cilindrurie	23—30%	Tromboflebite	10%
• HTA	8—10%	Sindrom Sjögren	10%
• Insuficienţă renală	5—12%	Anemie	80%
Manifestări pulmonare	40—70%	• Hemolitică	10%
• Pleurezie	45—57%	• Alte cauze	70%
• Pneumonită	5%	Leucopenie	50—65%
• Atalectazii	15—20%	Trombocitopenie	10—15%
• Fibroză	5%		
• HTA pulmonară	1%		
Manifestări cardiace	40—50%		
• Pericardită	25—30%		
• Miocardită	10—15%		
• Endocardită	5%		

Celulele LE sînt prezente în 60—80% din cazuri, fără valoare prognostică. Anticorpii antinucleari se întîlnesc la 93—95% din cazuri, cu semnificaţie diagnostică şi prognostică inegală. Anticorpii anti-ADN dublucatenar produc fluorescenţă de tip inelar, sînt semnalaţi în 65—70% din cazuri, au specificitate ridicată, se corelează cu prezenţa şi evoluţia afectării renale. Anticorpii anti-ADN monocatenar au grad redus de specificitate şi sînt greu de evidenţiat. Anticorpii anti- histonă şi anti-dezoxiribonucleoproteină produc fluorescenţă de tip omogen, induc formarea celulelor LE şi nu au specificitate. Anticorpii anti-ribonucleoproteină şi anti-Sm (glicoproteină acidă nucleară) generează fluorescenţă de tip pătat. Anticorpii antiribonucleoproteină se corelează invers cu afectarea renală şi sînt consideraţi antifactor de risc al nefropatiei lupice. Anticorpii anti-Sm sînt specifici LES, dar se întîlnesc cu o frecvenţă scăzută, de 30—42% (Hugnes şi Cohen, 1971; Andres şi colab., 1970; Beck, 1969; Barnett, 1969; McCoubrey-Hoyer şi colab., 1984; Harmon, 1985; Patel şi colab., 1986; Dubois şi colab., 1987; Wilson, 1987; Mongey şi Hess, 1991).

În 5—7% din cazuri, anticorpii antinucleari sînt absenţi. Dintre acestea, 67% au anticorpi anticitoplasmatici anti Ro (SS-A) şi La (SS-B), iar 25% anticorpi anti-ADN monocatenar (Maddison, 1982). Afectarea renală în LES fără anticorpii antinucleari este rară (12%) şi lipsită de gravitate (Wilson, 1987).

Activitatea complementului seric total şi a fracţiunilor C_{1q}, C_4, C_2, C_3 şi B scade proporţional cu gravitatea afectării renale (Appel, 1978; Weinstein şi colab., 1978; Couser şi colab., 1985; Da Silva, 1987; Schur, 1987). Complexul de atac membranolitic C_{56789} se corelează mai bine decît CH50 sau C_3 cu prezenţa afectării renale, dar nu şi cu gravitatea acesteia (Falk şi colab., 1985).

Diagnosticul LES se stabileşte cu o sensibilitate şi specificitate de 96% prin prezenţa a cel puţin 4 criterii din 11 propuse de ARA în 1982 (tabelul nr. 14.6).

Tabelul nr. 14.6

Criteriile de diagnostic în LES

1. Eritem facial „în fluture"	9. Modificări hematologice
2. Lupus discoid	— anemie hemolitică
3. Fotosensibilitate	— leucopenie (sub 4000/mm³)
4. Ulcere orale sau nazofaringiene	— limfopenie (sub 1500/mm³)
5. Artrită	— trombocitopenie (sub 100000/mm³)
6. Serozită : pleurită sau pericardită	10. Modificări imunologice :
7. Afectare renală :	— celule LE prezente
— proteinurie peste 0,5 g/zi	— anticorpi anti-ADN nativ
— cilindri hematici, granulari etc	— anticorpi anti-Sm
8. Afectare nerurologică :	— RBW fals pozitiv
— crize epileptice	11. Anticorpi antinucleari prezenţi
— psihoză	

14.2.6. Afectarea renală în LES

Este frecventă: 40—75% dintre bolnavi au modificări clinice şi toate cazurile biopsiate (95—100%) au leziuni renale (Adu şi Cameron, 1982; Rothfield, 1983; Baldwin, 1983; Kinkaid-Smith şi Wintworth,

1987 ; Pollack și Pirani, 1987). Frecvența afectării renale este mai mare la femei și grupele tinere de vîrstă, cu un maxim între 20 și 40 de ani. În peste 75% din cazuri, leziunile renale se constituie în primii doi ani de boală, după care probabilitatea apariției modificărilor renale scade progresiv cu vechimea bolii (Adu și Cameron, 1982). În 5—10% din cazuri, afectarea renală are caracter clinic inaugural și în 2—3% din cazuri precede cu 1—2 ani celelalte semne clinice de LES. Frecvența și gravitatea afectării renale este redusă în lupusul indus de medicamente (sub 5%), fără anticorpi antinucleari (12%) sau cu deficit ereditar de C_4, C_2, $C_{1INH-EST}$ sau factor B (Maddison, 1982 ; Rynes, 1982 ; Paller și colab., 1983 Dubois și Wallace, 1987).

Proteinuria este cel mai frecvent (50—75%) și precoce semn de afectare renală. Frecvența și gravitatea proteinuriei diferă în raport cu forma histologică a glomerulopatiei (tabelul nr. 14.7). Sindromul nefrotic este semnalat la 15—25% din cazuri. În 1% din cazuri precede cu 1—2 ani celelalte semne clinice LES (Adu și Cameron, 1982).

Tabelul nr. 14.7

Caracterele clinice și evolutive ale glomerulopatiei lupice în raport cu tipul histologic (după Cameron, 1979 ; Adu, 1982 ; Rothfiedl, 1983 ; Pollack și Pirani, 1987)

	GMN mezangială	GMN focal-proliferativă	GMN difuz-proliferativă	GMN membranoasă
Hematurie	9—30%	53—75%	75—78%	40—50%
Proteinurie	36—75%	67—90%	89—95%	100%
Sindrom nefrotic	0— 5%	10—27%	56—80%	70—90%
HTA	10%	10%	25—40%	50%
IR inițială	0—13%	10—20%	22—75%	10%
Complement redus	54%	77%	100%	75%
Ac anti-ADN dublucatenar	45%	75%	80%	33%
IR la 5 ani	0— 5%	15%	40%	10%
Mortalitate la 5 ani	10%	20%	45%	40%

Hematuria este prezentă în 35—40% din cazuri, leucocituria în 30—35%, hipertensiunea arterială în 8—10%, insuficiența renală inițială 5—12% (Rothfield, 1983 ; Voiculescu și Buligescu, 1989).

Aspectul clinic, biochimic și prognosticul sindromului nefrotic diferă în raport cu tabloul histologic, după clasificarea OMS (tabelul nr. 14.7) :

— *forma mezangială* (10—20%) evoluează de regulă asimptomatic. Subgrupul II A, cu depozite și fără hiperplazie mezangială, prezintă în mai puțin de 1/3 din cazuri proteinurie sub 1 g/zi, hematurie și leucocituric moderată. Sindromul nefrotic, HTA, insuficiența renală sînt absente. Evoluția este favorabilă. Subgrupul II B, cu proliferare mezangială, are în 1/2 din cazuri proteinurie sub 1 g/zi, hematurie și leucociturie microscopică. Sindromul nefrotic este prezent în 1—5% din cazuri, HTA în 10%, insuficiența renală inițială moderată în 1—13% din cazuri. Evoluția este favorabilă. Mortalitatea la 5 ani nu depășește 10%.

— *forma focal-proliferativă* (15—25%). Proteinuria este prezentă în 67—90% din cazuri, sindromul nefrotic în 10—27%, hematuria în 53—75%,

HTA în 10%, iar insuficienţa renală iniţială în 10—20% din cazuri. Sub corticoterapie, 50% din cazuri se remit, 30% rămîn cu modificări minore ale sedimentului urinar, iar 20% evoluează nefavorabil spre forma proliferativ-difuză sau membranoasă, cu frecvenţa insuficienţei renale la 5 ani de 15% şi rata mortalităţii de 15—20%.

— *forma difuz-proliferativă* (50—60%) este forma cea mai frecventă şi severă. Proteinuria se întîlneşte în 80—95% din cazuri, sindromul nefrotic în 56—80%, hematuria în 75—78%, HTA în 25—40%, iar insuficienţa renală iniţială în 22—75% din cazuri. Majoritatea bolnavilor cu sindrom nefrotic aparţin glomerulopatiei difuz-proliferative. Răspunsul terapeutic la corticosteroizi este bun în 35—40% din cazuri şi defavorabil în restul cazurilor. Frecvenţa insuficienţei renale la 5 ani este de 40%, cu rata mortalităţii de 45%.

— *forma membranoasă* (10—20%). Proteinuria este semnalată în 100% din cazuri, sindromul nefrotic în 70—90%, hematuria în 40—50%, HTA în 50%, iar insuficienţa renală iniţială în 10% din cazuri. Răspunsul terapeutic la corticosteroizi este bun în 30—35% din cazuri şi defavorabil la restul. Rata insuficienţei renale la 5 ani este de 10%, cu mortalitate de 15—40%.

Analiza datelor clinice arată că nici un parametru sau combinaţie de parametri clinici nu se corelează cu substratul histologic sau evoluţia sindromului nefrotic. De asemenea, anticorpii antinucleari nu dau informaţii precise asupra tipului de glomerulopatie lupică. Totuşi, unii autori au constatat că Ac cu afinitate scăzută sînt mai frecvent asociaţi glomerulopatiei membranoase (Adu şi Camern, 1982; Pollack şi Pirani, 1987). Aceste observaţii conduc la concluzia că numai puncţia-biopsie renală poate stabili tipul de glomerulopatie lupică. Cu toate acestea, datele clinice îşi păstrează valoarea lor în supravegherea bolnavilor. Apariţia HTA, creşterea nivelului creatininei, agravarea sau modificarea indicelui de selectivitate a proteinuriei sugerează evoluţia defavorabilă şi transformarea tipului de glomerulopatie într-o formă mai severă, de regulă din forma mezangială sau focal-proliferativă în forma difuz-proliferativă (Mann şi Neilson, 1985; Pollack şi Pirani, 1987).

Datorită frecvenţei ridicate a glomerulopatiei difuze şi a sindromului nefrotic în cadrul acesteia (56—80%), majoritatea bolnavilor cu lupus şi sindrom nefrotic aparţin glomerulopatiei difuz-proliferative. Sindromul nefrotic din LES este de tip impur (asociază hematurie şi leucociturie), se însoţeşte frecvent de HTA şi nu se complică cu hiperlipoproteinemie. Aspectul clinic şi evoluţia sindromului nefrotic din LES sînt strict dependente de substratul morfologic. Biopsia renală trebuie practicată sistematic.

14.2.7. Prognosticul sindromului nefrotic

Este determinat în principal de gradul afectării renale. În ultimii ani, prognosticul LES s-a îmbunătăţit datorită depistării mai precoce şi precise a afectării renale, introducerii corticoterapiei, a imunosupresivelor, dializei şi a transplantării renale. În prezent, rata de supravieţuire la 10 ani depăşeşte 90%, faţă de 40% la 5 ani în 1963 (Schur, 1983).

Prognosticul sindromului nefrotic și al nefropatiei lupice se stabilește cu ajutorul parametrilor clinici, biochimici, imunologici și morfologici. Analiza multivariantă a unui grup de variabile clinice și biochimice a arătat că sexul masculin, vîrsta tînără (sub 23 ani), nivelul ridicat al creatininei (peste 1,3 mg%) și indicele biologic de activare a bolii, calculat pe baza unui punctaj acordat pentru scăderea complementului seric și creșterea numărului de hematii în urină, se corelează semnificativ statistic cu evoluția defavorabilă a nefropatiei lupice (Whiting O'Keefe și colab., 1982). După alți autori, aceeași semnificație de prognostic defavorabil o au prezența sindromului nefrotic la debutul bolii, caracterul neselectiv al proteinuriei, apariția în urină a produșilor de degradare a fibrinogenului și a lanțurilor ușoare de gamaglobuline peste 20 μg/ml (Epstein și Grausz, 1974; Fries, 1978; Wallace și colab., 1982). Variația creatininei sub tratament are valoarea informativă mai mare decît măsurătoarea unică și se corelează mai bine cu evoluția nefropatiei lupice (Austin și colab., 1983).

Prezența și nivelul celular LE, al anticorpilor antinucleari și al CIC nu se corelează cu afectarea renală sau gravitatea ei (McCluskey și Bhan, 1981; InMan, 1982; Valentijn și colab., 1985). Anticorpii anti-ADN dublucatenar, nivelul CH50, C_3, C_4 și C_{56789} se corelează cu prezența afectării renale, dar nu și cu gravitatea acesteia (Couser și colab., 1985; Falk și colab., 1985; Schur, 1987; Dubois și Wallace, 1987; Wilson, 1987).

Analize multivariante au arătat că datele morfologice au valoare predicativă ridicată. Evaluarea semicantitativă a leziunilor renale active și cronice, inclusiv tubulointerstițiale și arteriale, precizat mai corect gradul de reversibilitate terapeutică a leziunilor renale și prognosticul cazului. Astfel, depozitele dense localizate subendotelial, excrescențele semilunare epiteliale, inflamația interstițială, trombozele capilare și necroza fibrinoidă arteriolară sînt leziuni active, cu prognostic imediat prost, asociate hipertensiunii arteriale accelerate și insuficienței renale rapid progresive (Kant și colab., 1981; Ginzler și Blumenthal, 1982; Bhuyan și colab., 1983; Yeung și colab., 1984; Claris-Appiani și colab., 1986; Wallace și Dubois, 1987). Scleroza glomerulară, fibroza interstițială, atrofia tubulară, hialinoza sînt leziuni cronice cu grad redus de reversibilitate terapeutică și prognostic prost. Scleroza glomerulară are cel mai ridicat indice de corelație cu riscul insuficienței renale cronice (Austin și colab., 1983). Frecvența insuficienței renale cronice pe un interval mediu de urmărire de 7,5 ani este de 20% pentru cazurile cu scleroză glomerulară restrînsă și de 90% pentru cazurile cu scleroză glomerulară extensivă (Carette și colab., 1983).

14.2.8. Tratamentul sindromului nefrotic în LES

Este *individualizat* în raport cu forma clinică, tipul histologic, stadiul funcțional, gradul de activitate imunologică, vîrsta, sexul, complicațiile prezente și stările morbide asociate. Datele clinice, biochimice și imunologice stabilesc caracterul acut, cronic sau rapid progresiv al nefropatiei lupice, gradul de activitate imunologică LES și stadiul funcției

renale (Lockshin, 1991). Întrucît substratul morfologic al proteinuriei și insuficienței renale este diferit, pentru a evita un tratament potențial periculos la bolnavii cu leziuni cronice fără cotă de reversibilitate terapeutică se recomandă efectuarea biopsiei renale în mod sistematic. Din coroborarea datelor clinice, biochimice, imunologice și morfologice rezultă o sinteză pe baza căreia se decide tratamentul, astfel încît beneficiile terapeutice să depășească riscurile imediate și tardive ale tratamentului. Răspunsul terapeutic este evaluat periodic clinic (edeme, HTA), biochimic (creatininemie, proteinurie, indice de selectivitate a proteinuriei, hematurie), proteinurie, indice de selectivitate a proteinuriei, hematurie), imunologic (CH50, C_3, C_4) și histologic. Suplimentar sînt necesare controale pentru depistarea complicațiilor tratamentului și ale sindromului nefrotic.

Regimul *igienodietetic* și tratamentul *complicațiilor* este comun cu al celorlalte cauze de sindrom nefrotic (cap. 16).

Tratamentul *etiologic* al sindromului nefrotic în LES se confundă cu tratamentul patogenic al nefropatiei lupice. Indiferent de clasa histologică OMS a glomerulopatiei lupice, prezența sindromului nefrotic sugerează caracterul sever al leziunilor glomerulare în cadrul fiecărei clase histologice și nevoia unui tratament imunosupresiv. Cu toate acestea, tratamentul imunosupresiv nu trebuie aplicat sistematic deoarece unele dintre leziuni nu răspund terapeutic (fibroza și scleroza glomerulară), iar altele involuează spontan (hiperplazia mezangială?). Practic se pune problema de a găsi subgrupul de bolnavi cu sindrom nefrotic și leziuni glomerulare reversibile terapeutic. Din punct de vedere morfologic, acesta se compune din cazurile cu leziuni glomerulare *active* (tabelul nr. 14.3). În această categorie intră bolnavii cu glomerulopatie *focal-proliferativă* (10—25%) și glomerulopatie *difuz-proliferativă* (50—60%) cu indice de activitate histologică crescut.

Tratamentul imunosupresiv în glomerulopatia mezangială și membranoasă este controversat. Bolnavii cu glomerulopatie *mezangială* sînt urmăriți clinic periodic (HTA, creatininemie, proteinurie, indice de selectivitate al proteinuriei, hematurie, nivelul C) și tratați dacă glomerulopatia se transformă într-o formă severă sau dacă a fost subevaluată morfologic (biopsie nereprezentativă). Bolnavii cu glomerulopatie *membranoasă* sînt tratați cu imunosupresive timp de o lună, după care continuarea tratamentului se decide pe baza bilanțului clinic. Bolnavii cu *scleroză glomerulară difuză* și indice de cronicizare histologică ridicat nu au indicație terapeutică imunosupresivă. Studii cu lot de control au arătat că mortalitatea bolnavilor cu nefropatie lupică și insuficiență renală cronică avansată este mai mare la subgrupul tratat cu corticosteroizi față de lotul fără tratament imunosupresiv (Cheigh și colab., 1983; Coplon și colab., 1983). Deci *indicația* tratamentului imunosupresiv în sindromul nefrotic cuprinde glomerulopatia focal proliferativă, difuz-proliferativă, forma mezangială agravată și membranoasă cu răspuns terapeutic favorabil.

Tratamentul imunosupresiv în sindromul nefrotic din LES este controversat în ceea ce privește produsul, doza și durata terapiei. Cu toate acestea, studii experimentale și clinice randomizate cu lot de control, efectuate în ultimii ani, au demonstrat că rata deteriorării funcției renale, frecvența insuficienței renale avansate și mortalitatea de cauză renală

sînt mai mici la subgrupul de bolnavi tratați cu corticosteroizi și imunosupresive (ciclofosfamidă sau azatioprină) decît la cei tratați numai cu corticosteroizi (Donadio și colab., 1978; Dimant și colab., 1982; Carette și colab., 1983; Felson și Anderson, 1984; Balow și colab., 1984; Austin și colab., 1986). Dintre imunosupresive, ciclofosfamida deține un avantaj net față de azatioprină și cloramabucil, în timp ce ultimele două nu pot fi departajate statistic, datorită numărului redus de cazuri (Carette și colab., 1983). Diverse echipe au testat cu succes polichimioterapia imunosupresivă, în care două imunosupresive sînt administrate concomitent (ciclofosfamidă 1 mg/kg/zi oral și azatioprină 1 mg/kg/zi oral) sau secvențial, alterînd lunar ciclofosfamida 2 mg/kg/zi oral cu azatioprina 2 mg/kg/zi oral (Dimant și colab., 1982). Cercetări recente bazate pe observații experimentale au arătat că, dintre imunosupresive, ciclofosfamida administrată lunar sau la 3 luni, *doză unică*, intravenos, 1 g/m^2, furnizează cele mai bune rezultate terapeutice, cu o frecvență mai mică a accidentelor decît în administrarea zilnică orală (Balow, 1987; McCune și colab., 1988).

Ciclofosfamida este un produs alchilant, activ în toată perioada ciclului celular, cu preponderență în faza S (Katz, 1984). Ciclofosfamida reduce producția de anticorpi, inhibă imunitatea mediată de limfocitele T și mediatorii nespecifici ai inflamației (Fauci, 1987). Pincipalele efecte secundare sînt leucopenia și creșterea riscului de infecție, cistita homoragică, neoplasmul vezical, alopecia și sterilitatea (Plotz și colab., 1979; Bacon și Rosenberg, 1982).

Azatioprina nu are specificitate asupra ciclului celular, deprimă imunitatea mediată de limfocitele T și mediatorii nespecifici ai inflamației și într-o mică măsură reduce producția de anticorpi (Spina, 1984).

Corticosteroizii reduc *in vivo* nivelul anticorpilor, cu precădere al IgG și IgA, prin supresia limfocitelor B, inhibă limfocitele T ajutătoare, scad chemotactismul și secreția de produși ai mononuclearelor, diminuă nivelul interleukinei 2 și al altor limfotoxine, reduc eliberarea de amine vasoactive, prostaglandine, leukotriene, lipoxine (Katz, 1984; Claman, 1984; Desfroyes, 1985; Samuelson și colab., 1987; Johnston, 1988). Activitatea C nu este afectată de dozele uzuale de corticosteroizi (Brown, 1984). Efectul corticosteroizilor asupra polimorfonuclearelor și eliberării enzimelor lizozomale este controversat (Katz, 1984; Malech și Gallin, 1987; Lehrer, 1988). Studii comparative *in vivo* între dexametazonă, hidrocortizon și metilprednison au arătat că, pentru aceeași doză antiinflamatorie, metilprednisonul (Urbason) deține o activitate imunosupresivă superioară celorlalte două Rosenberg și Lysz, 1981). De asemenea s-a constatat că unele dintre acțiunile corticosteroizilor (inhibiția blastogenezei limfocitare, prevenirea agregării leucocitare indusă de C_{5a} etc.) sînt dependente de doză și se exprimă numai la concentrații ridicate de metilprednison (1—10 μg/ml). Aceste observații au deschis calea terapiei cu megadoze de metilprednison (*pulse therapy*). Astfel, în fiecare lună se administrează intravenos 1 g metilprednison/zi, 3 zile consecutiv, asociat cu prednison oral 40 mg/zi, zilnic. Cura se repetă de 2 sau 3 ori la un interval de o lună, pînă la obținerea efectului dorit (Kimberley, 1982). Cele mai frecvente complicații semnalate sînt: moartea subită, diselectrolitemiile (hipopotasemie, hipocalcemie, hipomagnezemie severă) și infecțiile cu germeni oportuniști (*Pneumocystis carinii*, *Nocardia* etc.). Terapia

cu megadoze de corticosteroizi este rezervată cazurilor de sindrom nefrotic sever, cu excrescenţe semilunare glomerulare, necroză fibrinoidă arterială, trombi capilari, şi la care clinic se constată HTA cu evoluţie accelerată sau insuficienţă renală rapid progresivă.

În ultimii ani se folosesc cu succes *doze* de atac mari, avînd în vedere relaţia doză-efect şi răspunsul terapeutic favorabil la un nivel acceptabil al accidentelor terapeutice. Doza de atac mare reduce durata tratamentului şi doza totală pe cură şi scade totodată frecvenţa accidentelor terapeutice. Astfel, s-a constatat că efectele adverse ale corticoterapiei (osteoporoză, necroză aseptică de cap femural, miopatie, ulcer etc.) sau ale ciclofosfamidei (cistita hemoragică, neoplasmul vezical) se corelează mai strîns cu durata tratamentului decît cu mărimea dozei iniţiale (Katz, 1984; Spina, 1984; Balow, 1987). Doza de ciclofosfamidă administrată oral este de 2—3 mg kg corp/zi, zilnic sau intravenos —1 g/m² suprafaţă corporală o dată pe lună. Doza de prednison este de 1—1,2 mg/kg corp/zi, zilnic.

Durata tratamentului este impredictibilă. Nu dispunem de criterii unanim acceptate pentru oprirea tratamentului. Observaţii clinice sugerează că durata tratamentului trebuie să fie cît mai scurtă. Tratamentul imunosupresiv se opreşte atunci cînd C s-a normalizat, hematuria şi alţi indici clinici de evolutivitate ai bolii au dispărut. Persistenţa proteinuriei şi nivelul ridicat al creatininei nu sînt argumente pentru menţinerea tratamentului, întrucît proteinuria izolată reziduală şi nivelul crescut al creatininei pot fi expresia unei vindecări cu defect. Dacă nu apar complicaţii terapeutice, durata tratamentului cu ciclofosfamidă variază între 4 şi 12 luni, iar cea a tratamentului cu corticosteroizi între 6 şi 18 luni. Doza de atac cortizonic se menţine aproximativ o lună, după care se scade progresiv cu 10% din doză pe săptămînă. De la nivelul de 20 mg prednison/zi se trece la tratamentul în zi alternă, în care doza pe două zile se administrează într-o zi, ziua următoare fiind o zi de pauză, după care urmează o altă zi cu prednison şi una de pauză ş.a.m.d. Pentru a reduce efectele secundare ale lipsei de tratament din ziua de pauză se poate adopta varianta în care în ziua aleasă de pauză doza se scade progresiv pînă cînd bolnavul nu va mai lua nimic în această zi.

Datele clinice şi experimentale conduc la concluzia că sindromul nefrotic din glomerulopatia mezangială agravată se tratează cu prednison 1 mg/zi, zilnic timp de 30 de zile, după care, dacă evoluţia este favorabilă, doza se scade progresiv. Sindromul nefrotic din glomerulopatia focal-proliferativă se tratează cu prednison 1 mg/zi, zilnic, ca şi forma precedentă. Cazurile care nu evoluează favorabil sînt reevaluate şi tratate cu prednison şi ciclofosfamidă 2 mg/kg corp/zi. Sindromul nefrotic din glomerulopatia difuz proliferativă sînt de la început tratate cu predison 1,2 mg/kg corp/zi şi ciclofosfamidă 1 g/m²/lună intravenos sau 2—3 mg/kg corp/zi zilnic oral. Sindromul nefrotic din glomerulopatia membranoasă se tratează cu prednison 1,2 mg/kg corp/zi şi ciclofosfamidă 1 g/m²/lună intravenos sau 2—3 mg/kg corp/zi, zilnic, oral.

Cazurile severe care asociază HTA cu evoluţie accelerată sau insuficienţă renală rapid progresivă sînt tratate cu megadoze de metilprednison (*pulse therapy*).

Formele de LES active, cu niveluri ridicate ale CIC sau ale crioglobulinelor și C seric scăzut, au indicație de *plasmaferează* asociată cu tratament imunosupresiv. Plasmafereza epurează rapid și eficient CIC, crioglobulinele, Ac citotoxici, cu ameliorarea insuficienței renale la 16% din cazuri (Jones, 1985). Întrucît, după întreruperea plasmaferezei, titrul CIC și al Ac crește debordant (efect de *rebound*), plasmafereza se asociază cu tratament imunosupresiv (corticosteroizi și ciclofosfamidă) (Schroeder și colab., 1987). Asocierea plasmaferezei cu imunosupresia este superioară terapeutic fiecărei metode luate separat, întrucît combină efectul prompt al plasmaferezei cu răspunsul terapeutic de durată al imunosupresivelor. Metoda este grevată de riscul infecțiilor și de prețul de cost ridicat (Wei și colab., 1983), fapt contestat recent de alți autori (Pohl și colab., 1991).

Terapia *antiagregantă* trombocitară (acid acetil salicilic, dipiridamol, sulfinpirazonă etc.) și *anticoagulantă* (heparină, antivitamine K, ancrod), favorabilă în unele glomerulopatii primitive (Zimmerman și colab., 1983; Donadio și colab., 1983), nu a dat rezultate concludente în sindromul nefrotic din LES (Hughes, 1982; Decker, 1983; Baldwin, 1983). *Sulfinpirazona* și *dipiridamolul* nu au acțiune teraupeutică probată, iar *aspirina* crește riscul hemoragiilor digestive în combinație cu corticosteroizii și este asociată apariției hepatitei toxice (Kimberley și colab., 1978). Rezultate preliminare sugerează că *ancrodul* scade riscul insuficienței renale în nefropatia lupică (Pollack și Pirani, 1987). Principala cauză a insuccesselor terapeutice în tratamentul antiagregant trombocitar și anticoagulant o reprezintă administrarea tardivă a medicamentelor, după constituirea leziunilor glomerulare.

Antiinflamatoriile nesteroidiene (indometacin, sulindac, ibuprofen etc.) reduc debitul proteinuriei prin modificări hemodinamice intraglomerulare (pag. 75). Întrucît de fapt antiinflamatoarele nesteroidiene nu ameliorează leziunile glomerulare și deoarece efectele modificărilor hemodinamice intraglomerulare pot fi grave (insuficiență renală acută), în prezent aceste medicamente au fost abandonate în tratamentul sindromului nefrotic (pag. 384).

Antimalericele de sinteză (hidroxiclorchina) nu au o acțiune terapeutică dovedită în nefropatia lupică (Lanham și Hughes, 1982). *Levamisolul* este în prezent abandonat. Tratamentul cu *interleukină 2*, *prostaglandină F* și imunizarea cu anticorpi *antiidiotipici cross*-reactivi este în curs de evaluare (Martelsmann și Welte, 1984; Mann și Neilson, 1985, Mathieson și colab. 1990; Lokshin, 1991; Dwyer, 1992).

Cazurile de nefropatie lupică cu insuficiență renală rapid progresivă sau cronică avansată, neresponsive terapeutic, sînt dializate ca și oricare altă nefropatie pînă la practicarea transplantului renal. Riscul de recidivă a bolii pe rinichiul transplantat este de 1% (Amend și colab., 1981; Coplan și colab., 1983). Cazurile care nu beneficiază de transplant renal sînt dializate cronic. O parte dintre bolnavii dializați cronic recuperează și pot abandona dializa. Dintre aceștia fac parte cazurile cu insuficiență renală recent constituită și cu evoluție rapidă (Kimberley și colab., 1983; Balow și Austin, 1989; Lockshin, 1991).

14.3. *Sindromul nefrotic în amiloidoza renală*

I. Romoșan, M. Voiculescu

Amiloidoza renală reprezintă una din localizările cele mai frecvente și grave ale bolii amiloide și una dintre cele mai importante cauze de sindrom nefrotic.

14.3.1. Incidența sindromului nefrotic

Este deosebit de mare în cursul amiloidozei renale: 60—80% din cazuri (Cameron, 1980; Romoșan și colab., 1981; Cohen, 1984), sau chiar 90% (după Van Gise și colab., 1981). De altfel, localizarea renală a bolii amiloide reprezintă una din nefropatiile glomerulare cel mai frecvent întîlnite în practică, după glomerulopatiile primitive, nefropatia lupică și cea diabetică (Lagrue și Bariety, 1972; Romoșan și colab., 1981, 1984). Amiloidoza renală afectează în mod deosebit bărbații și este mai frecventă după vîrsta de 40 de ani (Moorthy și Zimmerman, 1980; Kingswood și colab., 1984).

14.3.2. Etiologia amiloidozei

Nu este cunoscută, însă pot fi deosebite trei forme etiologice: primitivă, secundară și eredofamiliară (tabelul nr. 14.8).

Tabelul nr. 14.8

Etiologia amiloidozei (după Marrink și Van Reijswijk, 1986; Torres și Donadio, 1988)

1. Amiloidoza primitivă

2. Amiloidoza secundară

a) *Boli infecțioase cronice:*

- tuberculoza
- lepra lepromatoasă
- sifilisul terțiar
- osteomielita
- malaria
- schistosomiaza
- colecistita cronică
- pielonefrita cronică
- sindromul Reiter
- boala Whipple
- enterita regională
- bronșiectazia
- abcesul pulmonar
- ileita terminală
- emfizemul
- rectocolita ulcero-hemoragică
- sinuzita cronică
- otite cronice
- sarcoidoza

b) *Colagenoze*

- poliartrita reumatoidă
- spondilita ankilopoetică
- dermatomiozita
- sclerodermia
- polimiozita
- lupusul eritematos sistemic
- sindromul Sjögren
- sindromul Behcet

(continuare tabel nr. 14.8)

c) *Boli neoplazice și hemopatii maligne*

— carcinomul renal
— hipernefromul
— cancerul tiroidian
— boala Hodgkin
— mezoteliomul
— miclomul multiplu
— macroglobulinemia Waldenström
— leucemii limfoide cronice
— agamaglobulinemia
— paragangliomul retroperitonea

d) *Dermatoze*

— hidrosadenita
— ulcerul venos de gambă
— psoriazisul pustular
— artrita psoriazică
— epidermoliza buloasă distrofică

e) *Paraplegie*

(complicată cu tulburări vezicale, ulcere de decubit și infecție uriară)

f) *Diabetul zaharat*

g) *Hemodializa cronică*

(Hillion și colab., 1985 ; Ogawa și colab., 1987 ; Noel și colab., 1987)

h) *Fibroza retroperitoneală*

i) *Trisomia 1*

3. Amiloidoza eredo-familială

— febra mediterancană familială (boala periodică tip I și II)
— amiloidoza portugheză familială cu polinevrită
— amiloidoza hepatică cu surditate și dureri articulare
— cardiopatia familială amiloidă
— neuropatia familială amiloidă
— nefropatia amiloidă Ostertag cu insuficiență renală progresivă
— amiloidoza ereditară cutanată
— amiloidoza ereditară cu carcinom tiroidian
— distrofia „în grilaj" a corneii
— boala Muckle-Wells
— amiloidoza perireticulară familială Bergman

14.3.3. Patogeneza amiloidozei

Nu este precizată, dar se consideră că mecanismul principal al depunerii de amiloid este reprezentat de o deviere biochimică a căilor metabolice protidice normale. Substanța amiloidă apare drept urmare a unui dezechilibru metabolic prin hiperproducția sau diminuarea procesului de degradare proteică asociat cu alterarea matricii țesutului conjunctiv (Cohen, 1981).

În prezent se consideră că în patogeneza amiloidozei renale intervin și factori imunologici. Stimularea prelungită a sistemului reticuloendotelial ar putea duce la degradarea procesului normal de producere a imunoglobulinelor și la formarea de glicoproteine cu structură fibrilară, probabil printr-o combinare dintre anticorpii circulanți și glicoproteina antigenică. În amiloidozele ereditare ar putea interveni și un defect cromozomial în gena producătoare de lanțuri ușoare, ducînd la apariția de lanțuri anormale și proteine insolubile. Mecanismele imunologice ar explica

condiţiile de apariţie ale bolii, rolul stimulării antigenice prelungite, agravarea amilodozei prin corticosteroizi şi frecvenţa crescută a amiloidozei în mielomul multiplu (Pepys, 1988).

14.3.4. Morfopatologie

Modificările renale ale amiloidozei sînt similare în formele primară şi secundară (Ogg şi colab., 1981) (fig. 14.13).

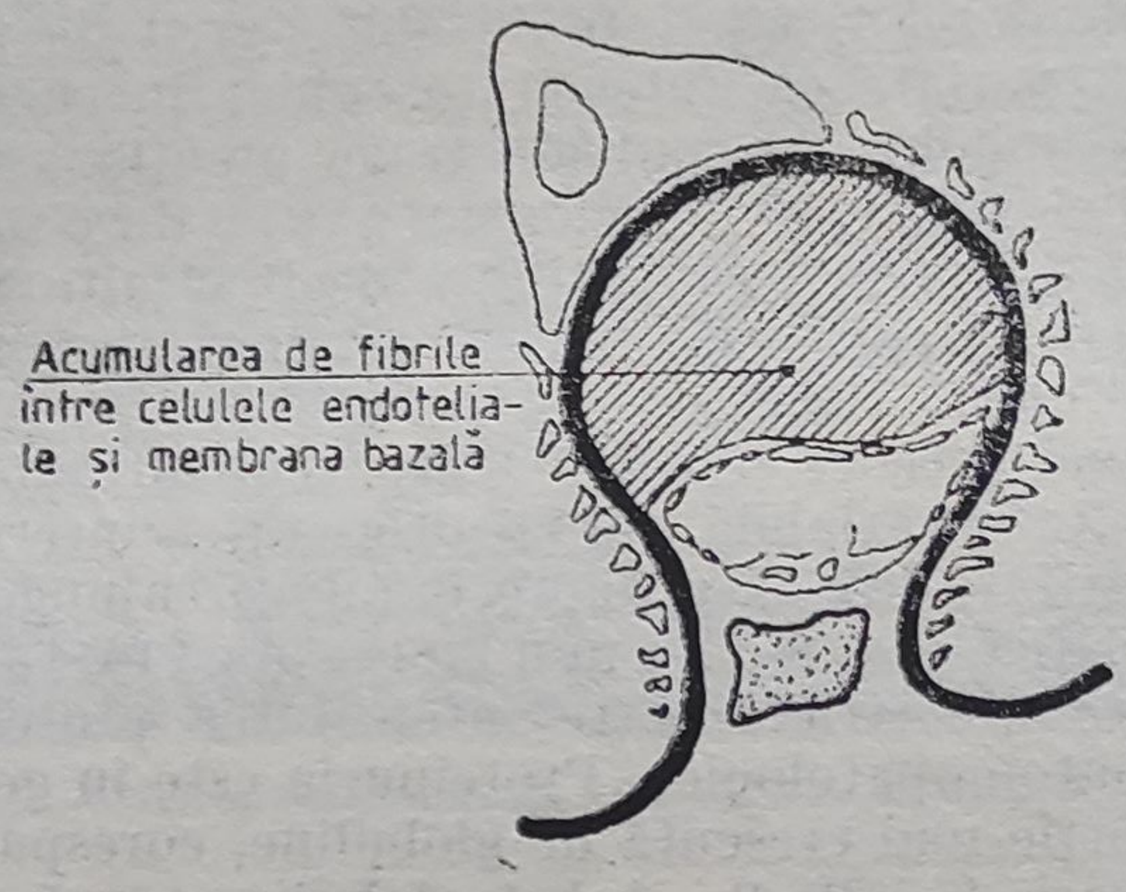


Fig. 14.13. — Amiloidoza renală. Schemă.

În microscopia optică, cele mai precoce leziuni se observă sub forma unor depozite fine în capilarele glomerulare şi în arteriole. Depunerile de amiloid afectează aproape întreaga populaţie glomerulară, dar variază în intensitate de la un glomerul la altul, fiind distribuite segmental, difuz sau nodular. Depunerile apar iniţial în mezangiu sau de-a lungul membranelor bazale, subendotelial şi/sau subepitelial (fig. 14.14 şi 14.15). Amiloidul apare pe coloraţia hematoxilină- eozină ca o substanţă omogenă şi eozinofilă. Capilarele glomerulare de la periferia glomerulilor sînt ectaziate, cu aspect pseudoanevrismal şi cu îngroşări neregulate ale membranei bazale, asemănătoare nefropatiei membranoase. Cu timpul, membrana bazală tinde să dispară în masa de amiloid, iar spaţiul Bowman poate fi complet obliterat. Progresiv, întregul ghem capilar glomerular este transformat într-o masă eozinofilă acelulară (Nakamoto şi colab., 1984) (fig. 14.16—14.18).

Amiloidul poate fi de asemenea evidenţiat în ţesutul interstiţial, în jurul tubilor şi în pereţii vaselor.

În imunofluorescenţă s-au evidenţiat uneori la nivelul depozitelor periferice de amiloid şi în mezangiu IgG, albumină, fibrinogen şi C_3 (Nakamoto şi colab., 1984).

În microscopia electronică, depozitele de amiloid au o structură distinct fibrilară, element cu valoare diagnostică. Fibrilele apar în contact strîns cu membrana bazală şi sînt localizate subendotelial şi mezangial. Se consideră drept patognomonice amiloidozei fibrilele fine,

care măsoară 80—100 Å și sînt dispuse neregulat sau în fascicule. Ele pot fi deosebite de fibrilele de colagen datorită lipsei lor de periodicitate. Localizarea cea mai precoce și cea mai obișnuită a fibrilelor de amiloid este la nivelul mezangiului. Membrana bazală capilară rămîne normală o lungă perioadă, în timp ce membrana capilară a capsulei Bowman este deseori îngroșată și fragmentată (Katafuki și colab., 1984).

14.3.5. Tabloul clinico-biologic

Debutul amiloidozei renale este de obicei greu de precizat. Simptomele clinice pot fi variate ca intensitate, chiar în cazul unor depuneri renale masive de amiloid. Ar putea atrage atenția asupra amiloidozei prezența proteinuriei izolate, a edemelor sau a s i n d r o m u l u i n e f r o t i c. Hipertensiunea este mai rar întîlnită decît în alte nefropatii glomerulare, deși frecvența reală este mai mare, mai ales în stadiul uremic (Cameron, 1980; Cohen, 1984).

Semnul cel mai precoce și cel mai frecvent întîlnit este proteinuria, care este de intensitate variabilă, inițial discretă și intermitentă, ulterior permanentă, în cantitate de 1—3 g/24 ore, dar uneori ajunge și la 20—30 g/zi, ducînd la instalarea s i n d r o m u l u i n e f r o t i c. Nu există întotdeauna o corelație strictă între intensitatea proteinuriei și severitatea leziunilor anatomopatologice. Proteinuria este în general neselectivă și conține o proporție mai crescută de globuline, corespunzînd concentrațiilor serice mai mari de alfa-2 și betaglobuline, însă există și cazuri cu proteinurie selectivă sau fără proteinurie decelabilă prin metode uzuale. În astfel de cazuri, concentrarea urinii și electroforeza urinară pot uneori evidenția prezența de lanțuri ușoare monoclonale de tip K, sau proteină Bence-Jones (Thoenes și Schneider, 1980). Există de regulă o creștere a VSH și a fibrinogenului. Protidele toate sînt scăzute cu hipoalbuminemie și hiper-alfa-2-globulinemie și, de obicei, cu o creștere a gamaglobulinelor. În cazurile cu sindrom nefrotic, gamaglobulinele pot fi relativ scăzute, iar colesterolul și lipidele serice doar moderat crescute. Funcția renală poate fi normală sau scăzută, în raport cu stadiul evolutiv.

Datele actuale arată unele corelații între modificările morfopatologice glomerulare, tabloul clinico-biologic și evoluția amiloidozei renale. Astfel, evoluția amiloidozei renale are loc în 4 stadii, fiecare cu caracteristici bine individualizate (Missmahl, 1969; Dikman, și colab., 1981; Nakamoto și colab., 1984):

a) stadiul asimptomatic sau preclinic;
b) stadiul proteinuric;
c) stadiul nefrotic;
d) stadiul uremic.

a) S t a d i u l p r e c l i n i c se caracterizează prin absența proteinuriei sau a altor semne clinico-biologice de afectare renală, în timp ce histopatologic se pot evidenția depozite mezangiale incipiente;

b) S t a d i u l p r o t e i n u r i c se caracterizează prin prezența proteinuriei, care se poate menține chiar ani de zile, de obicei neselectivă, de intensitate variabilă, în timp ce anatomopatologic apar noduli amiloizi în contact cu membrana bazală glomerulară.

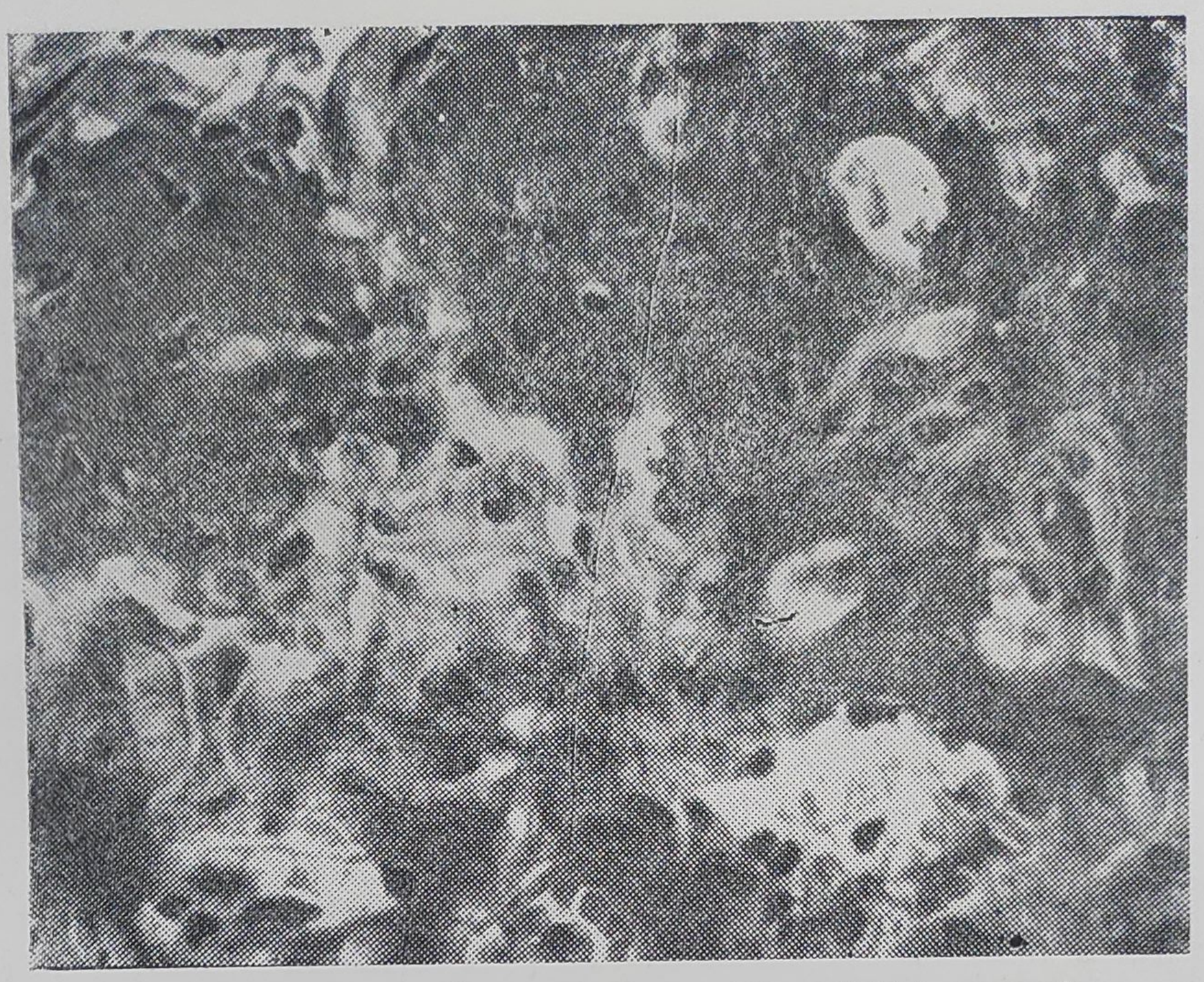


Fig. 14.14. — Nefropatie amiloidă. Depuneri de amiloid în mezangiu.

Fig. 14.15. — Nefropatie amiloidă. Depuneri inegale de amiloid în mezangiu, cu obliterarea spațiului de filtrare.

Fig. 14.16. — Depuneri de amiloid în interstiţiul din zona corticală (ME × 10 000).

Fig. 14.17. — Îngroșarea protuberanțială a membranei bazale, cu depuneri fibrilare de amiloid (ME × 10 000).

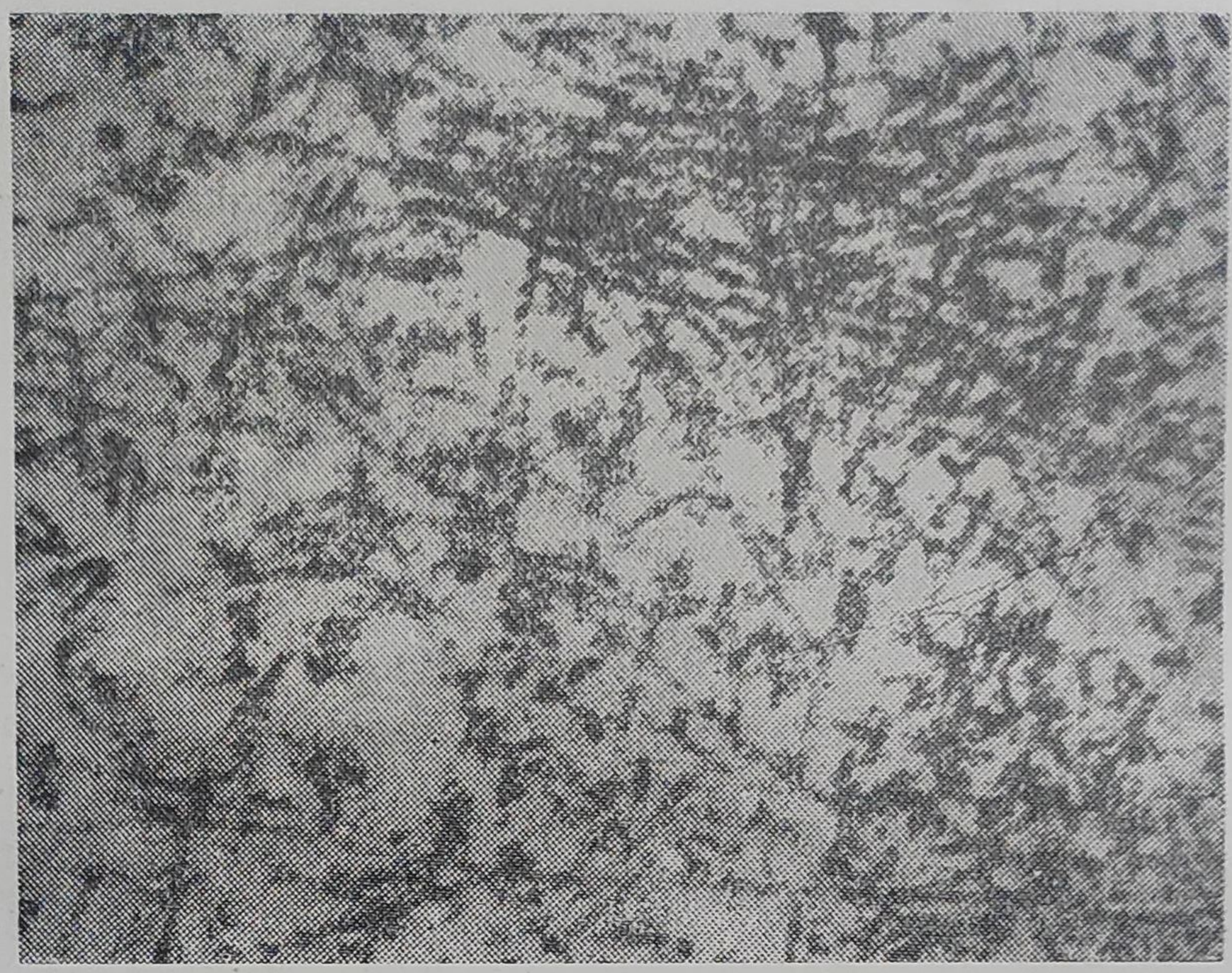


Fig. 14.18. — Depozite masive mezangiale de amiloid. Fibrile de amiloid (ME × 113 000) (Zollinger).

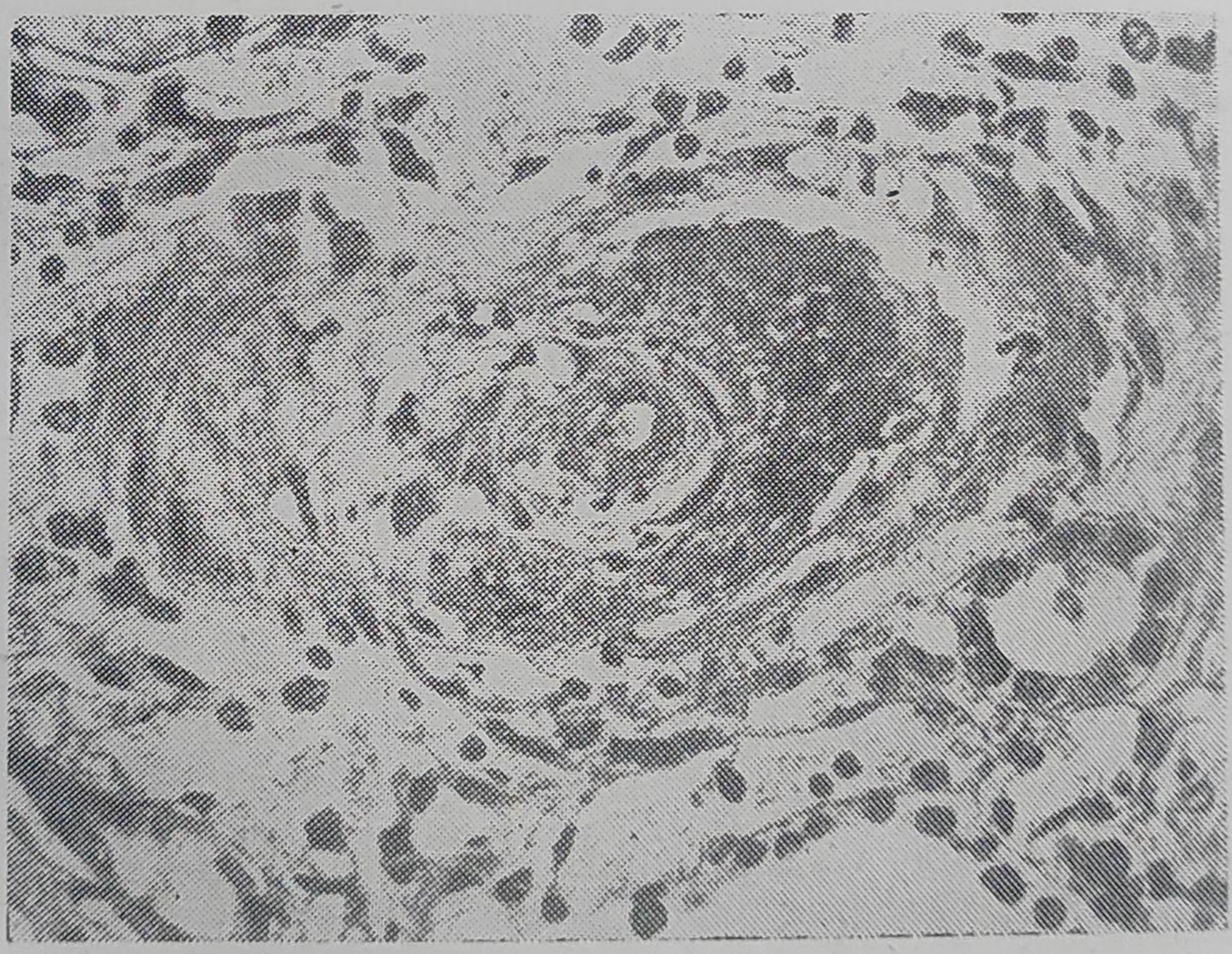


Fig. 14.19. — Boala Schönlein — Henoch. Necroze fibrinoide ale arterelor mici intrarenale.

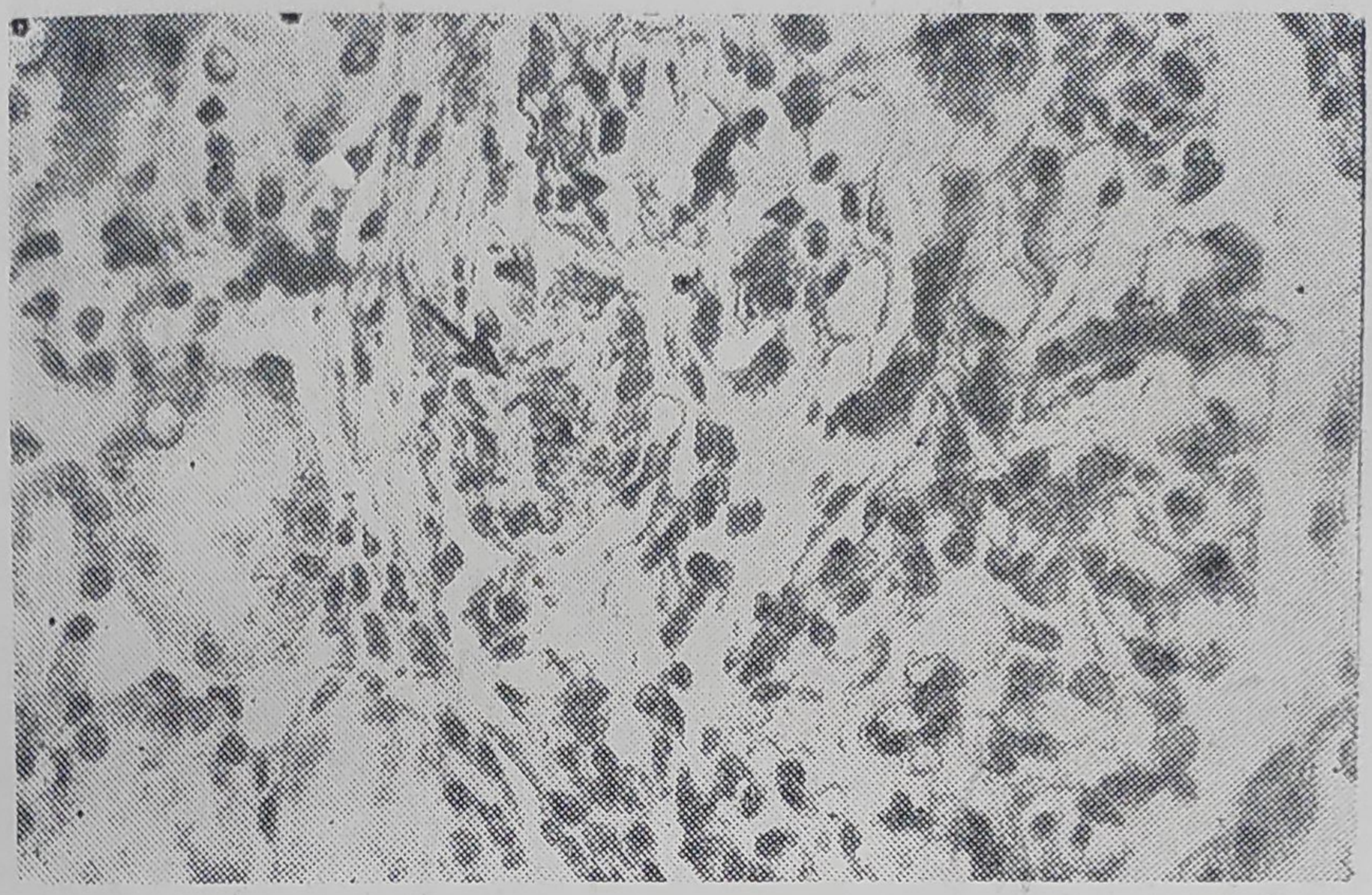


Fig. 14.20. — Sindrom hemolitic — uremic. Necroze capilare, cu proliferarea celulelor mezangiale și sinechii segmentare ale capsulei Bowman.

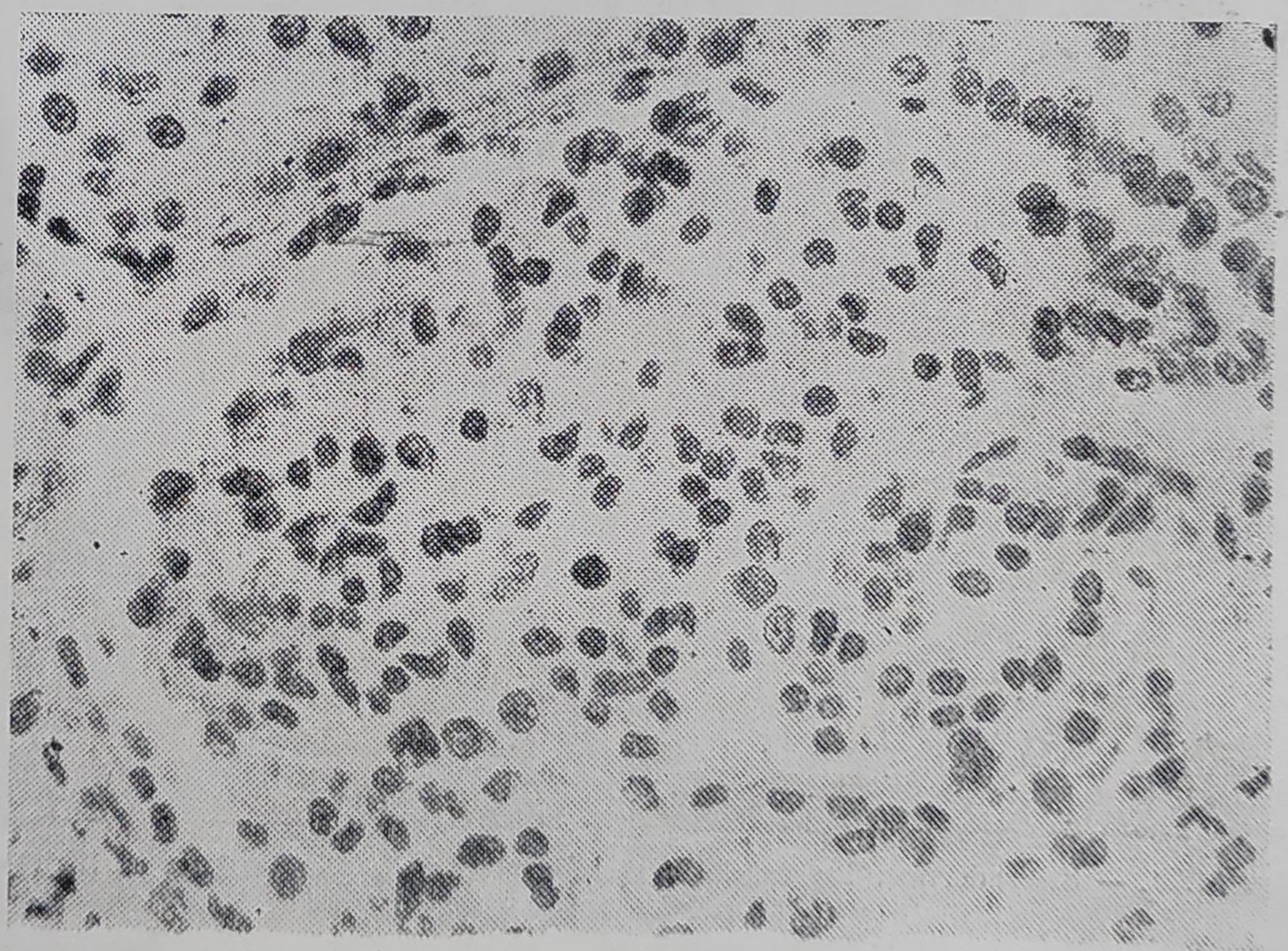


Fig. 14.22. — Sclerodermie. Proliferarea celulelor endotelio-mezangiale renale, cu îngroșări segmentare ale anselor capilare.

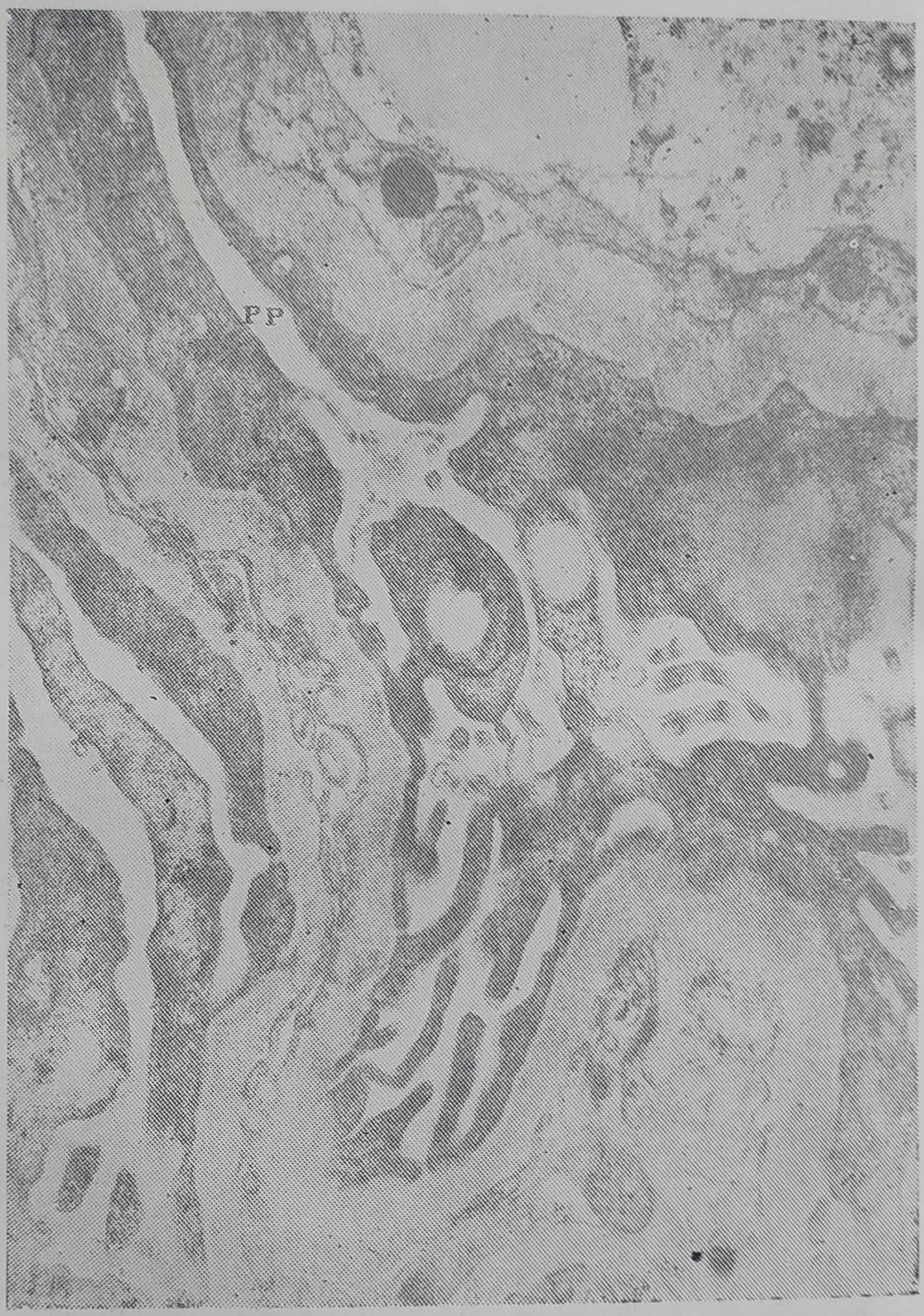


Fig. 14.21. — Sclerodermie. Îngroșări ale membranei bazale glomerulare, cu fuziunea proceselor podocitare.

c) Stadiul nefrotic prezintă o proteinurie importantă și progresiv se instalează toate semnele clinico-biologice ale unui sindrom nefrotic, care apare în 60 — 80% din cazuri (Cohen, 1977; Cameron, 1980; Romoșan și colab., 1981, 1984, 1988; Cohen, 1984) sau chiar mai mult (Van Gise, și colab., 1981). Sindromul nefrotic poate fi foarte sever, deoarece la hipoproteidemia marcată contribuie pe de o parte proteinuria intensă, iar pe de altă parte scăderea sintezei proteice datorită amiloidozei hepatice și a tulburării absorbției de aminoacizi la nivelul intestinului subțire, care este infiltrat cu depozite de amiloid. Funcția renală poate prezenta un grad variat de alterare. Histopatologic, depunerea de amiloid prezintă aspectul de mase nodulare mari, cu îngroșarea importantă a membranelor bazale glomerulare (Ogg și colab., 1981; Van Gise și colab., 1981; Kyle și colab., 1983).

d) Stadiul uremic se caracterizează prin prăbușirea funcției renale, instalarea retenției azotate și a tabloului obișnuit al insuficienței renale cronice. În general, evoluția spre agravare se face rapid și bolnavii ajung în scurt timp la insuficiență renală terminală. În acest stadiu, la unele cazuri, proteinuria diminuă net și edemele regresează, dar alteori persistă întreg tabloul de sindrom nefrotic, cu proteinurie și edeme refractare, chiar în cazurile avansate. În stadiul uremic, depunerile amiloide infiltrează întregul ghem capilar, în toți glomerulii, precum și în tubi, interstițiu și vase (Van Gise și colab., 1981; Falk și colab., 1983).

14.3.6. Evoluția

Evoluția formelor obișnuite ale amiloidozei renale are loc spre insuficiență renală de obicei în 2—3 ani de la stabilirea diagnosticului histologic. În cazurile cu sindrom nefrotic sau insuficiență renală, prognosticul este rezervat. Supraviețuirea este de 54% la 1 an, 26% la 3 ani și 20% la 5 ani de la stabilirea diagnosticului (Kyle și Bird, 1975).

Durata de supraviețuire variază însă în funcție de forma etiologică, fiind cea mai scurtă în amiloidoza asociată cu mielom multiplu (cîteva luni), de la 12 — 14 luni în amiloidaza primară și mult mai îndelungată (10 — 15 ani) în caz de amiloidoză secundară (Cohen, 1984). Există însă numeroase excepții de la această evoluție schematică, cu posibilitatea regresiunii parțiale a depozitelor de amiloid, proces care are loc foarte lent, după mai mulți ani de la îndepărtarea stimulului amilogen (Triger și Joekes, 1973).

Uneori, în cursul evoluției amiloidozei renale asociate cu sindromul nefrotic poate apare tromboza venei renale, o complicație considerată drept o particularitate a amiloidozei. Aceasta se manifestă prin instalarea rapidă a unui sindrom nefrotic sau prin deteriorarea bruscă a funcției renale, iar alteori prin insuficiență renală acută, cu uremie rapid progresivă. Apariția trombozei venei renale întunecă mult prognosticul amiloidozei, ducînd frecvent la moarte. Alți factori de agravare ai prognosticului sînt reprezentați de intervențiile chirurgicale, diverse infecții, corticoterapie, anticoagulante, crizoterapie și radioterapie.

14.3.7. Tratamentul amiloidozei renale

Poate fi etiologic, simptomatic și patogenic.

Tratamentul e t i o l o g i c se adresează formelor secundare, în care de importanță esențială este vindecarea sau cel puțin stabilizarea bolii amiloidogene. În acest sens se indică tratamentul cît mai precoce, medical și/sau chirurgical , al tuberculozei, osteomielitei, poliartritei reumatoide sau al altor boli cu potențial amiloidogen (Jones, 1976).

În tratamentul s i m p t o m a t i c al sindromului nefrotic este necesar un regim bogat în proteine în faza compensată, restricție sodată și administrarea de diuretice. Se va evita însă deshidratarea excesivă, care atrage accentuarea hipovolemiei și scăderea filtrației glomerulare, precum și riscul instalării unei tromboze a venei renale. Corticoterapia este contraindicată, deoarece poate favoriza dezvoltarea depozitelor de amiloid. Sindromul nefrotic fiind o manifestare frecventă a amiloidozei renale, aplicarea corticoterapiei în orice sindrom nefrotic se va face numai după excluderea amiloidozei (Jones, 1976 ; Torres și Donadio, 1988).

Tratamentul p a t o g e n e t i c are următoarele obiective : a) diminuarea stimulilor antigenici cronici care produc amiloidul ; b) inhibarea sintezei fibrelor amiloide și a depunerii lor extracelulare ; c) favorizarea lizei și mobilizării depozitelor existente. Nu există însă în prezent măsuri specifice satisfăcătoare care să realizeze toate aceste obiective. S-au încercat diferiți agenți : extractul hepatic total, corticoterapia, acidul ascorbic în doze mari, citotoxice și imunosupresoare (clorambucilul, azatioprina, ciclofosfamida și metotrexatul), toate avînd însă rezultate nesigure. O indicație de tratament imunosupresor ar fi reprezentată de cazurile în care se constată o relație imunohistochimică între depozitele de amiloid și lanțurile ușoare de imunoglobuline. Mai recent, se recomandă ca tratament specific colchicina, pentru blocarea depunerii de amiloid, sau dimetilsulfoxidul (DMSO) și melfalanul, pentru mobilizarea depozitelor de amiloid. Administrarea colchicinei se face în doze medii, de 0,5 mg de 2 pînă la 4 ori pe zi (Jones și colab., 1972 ; Jones, 1976). Efectele secundare sînt reduse, deși trebuie ținut seama de riscul hematologic și teratogen al preparatului. Colchicina se recomandă mai ales la bolnavii cu funcție renală păstrată și în febra mediteraneană familială, fiind uneori posibilă chiar regresiunea depozitelor de amiloid. Dimetilmetilfoxidul poate fi încercat și la bolnavii în stadiul nefrotic sau uremic, atît în amiloidoza primitivă cît și în cea secundară, observîndu-se uneori diminuarea proteinuriei, ameliorarea sindromului nefrotic și a funcției renale, fără efecte secundare importante (Triger și Joekes, 1973).

În nefropatia amiloidă cu insuficiență renală se va aplica tratament conservator, dializă cronică sau transplantare renală rezultatele fiind însă mai puțin favorabile decît în insuficiența renală terminală de alte cauze, cu reapariția sindromului nefrotic și a insuficienței renale la mai puțin de 3 ani de la transplantare (Kjhkback și colab., 1979).

14.4. *Sindromul nefrotic în purpura Schönlein-Henoch*

I. Romoşan, O. Golea

14.4.1. Incidenţă

În cursul bolii Schönlein-Henoch este de 20 — 98% (Levy şi colab., 1976; Meadow, 1979; Vernier, 1979; Glassock şi Cohen, 1981), iar incidenţa sindromului nefrotic este de aproximativ 50% din cazurile cu afectare renală (Meadow, 1978). Prezenţa SN reprezintă de obicei un indice al unei afectări glomerulare severe.

14.4.2. Etiologie

Boala poate fi primitivă sau secundară unor cauze infecţioase (streptococ betahemolitic, stafilococ, *Escherichia coli*, fungi, virusuri, toxoplasmoză sau micoplasmă), alegic-medicamentoase (chinină, ioduri, aur, bismut, mercur, clorotiazidă) sau nemedicamentoase (alimente, substanţe chimice, vaccinuri, seroterapie, înţepături de insecte) (Torres şi Donadio, 1988).

14.4.3. Patogeneză

Intervine un mecanism prin complexe imune circulante sau formate local, în imunofluorescenţă evidenţiindu-se depozite mezangiale de IgA şi fracţiuni ale complementului (Nall şi colab., 1980; Woodroffe şi colab., 1980; Coppo şi colab., 1982; Cameron, 1983).

14.4.4. Morfopatologie

Leziunile renale se caracterizează printr-o glomerulonefrită proliferativă predominant focală şi, mai rar, segmentară sau difuză. Mezangiul este lărgit, cu proliferarea celulelor mezangiale, focale de necroză fibrinoidă, trombi capilari (Vernier şi colab., 1979; Brun şi Olsen, 1981) şi proliferare extracapilară (Austin şi Ballow, 1983; Lee şi colab., 1986). Prezenţa semilunelor epiteliale în peste 45% din glomeruli este invariabil asociată cu sindromul nefrotic (Lee şi colab., 1986). Pe măsura progresiunii bolii apar colapsul capilar şi fibrozarea semilunelor epiteliale (fig. 14.19).

În imunofluorescenţă se evidenţiază mai ales depozite predominant mezangiale de IgA_1, C_3, properdină şi fibrină şi mai rar de IgM şi IgG (Lee şi colab. 1986). În microscopia electronică, membrana bazală glomerulară este îngroşată focal sau segmentar, cu depozite electronodense. O dată cu instalarea sindromului nefrotic există

constant o fuziune a proceselor podocitare, proliferarea celulelor mezangiale și creșterea matricii mezangiale (Fillastre și colab., 1971; Sinniah și colab., 1978).

14.4.5. Tabloul clinico-biologic al purpurei reumatoide

Nu are o relație constantă cu severitatea afectării renale (Cameron, 1984; Vernier și colab., 1980). Semnele renale pot apare în același timp cu purpura, o pot preceda sau survin tardiv (după 2 luni pînă la 2 ani), chiar cînd manifestările extrarenale au dispărut.

Semnul principal este reprezentat de hematuria izolată, microscopică, precoce și persistentă, asociată uneori cu proteinurie (Cameron, 1984). Alteori apare doar proteinuria izolată, de intensitate redusă (sub 1 g/24 ore), de tip moderat sau slab selectiv (Meadow, 1978).

În 50% din cazuri se poate dezvolta un sindrom nefrotic, asociat de obicei cu hematurie microscopică (Habib și Levy, 1975; Krupp, 1977). Prezența sindromului nefrotic de la debutul bolii, asociat biopsiei renale cu semilune epiteliale, reprezintă elemente ale unui prognostic rezervat (Meadow și colab., 1972; Levy și colab., 1976; Counahan și Cameron, 1977; Yoshikawa și colab., 1981; Cameron, 1983). Aproximativ 30% dintre bolnavi prezintă un sindrom nefritic, care se traduce prin hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială și insuficiență renală moderată, pentru ca ulterior să se dezvolte un sindrom nefrotic, după aproximativ 2—6 săptămîni. În formele avansate, manifestările nefropatiei diferă foarte puțin de acelea ale unei glomerulonefrite cronice primitive. Hipertensiunea arterială se observă la 20—30% din cazuri, este de obicei tranzitorie și devine persistentă doar în cazurile cu evoluție spre insuficiență renală. În unele cazuri vindecate clinico-biologic s-a observat totuși instalarea unei hipertensiuni severe, chiar la 10—20 de ani de la atacul acut (Kalowski și Kincaid-Smith, 1971; Kobayashi și colab., 1977; Cameron, 1984).

Insuficiența renală se constată într-un procent variabil din cazuri (5—50%, Gary și colab., 1970; Kalowski și Kincaid-Smith, 1971; Levy și colab., 1976; Vernier, 1979; Linne și colab., 1983). La debutul bolii, insuficiența renală nu este obișnuită (Sttiker, 1978), dar se poate instala uneori insidios, cu apariția hematuriei și a unor episoade nefrotice la bolnavi considerați inițial drept vindecați, chiar la cîteva luni sau ani după primele manifestări ale purpurei (Striker și colab., 1973; Kobayashi și colab., 1976; Koskimies și colab., 1981; Cameron, 1984).

14.4.6. Prognosticul

Este în general legat de substratul histopatologic al afectării renale. În nefropatiile glomerulare proliferative focale și segmentare, mortalitatea după 5 și 10 ani de la debut este de 10%, fiind totuși mult mai mică decît în alte glomerulopatii (Meadow, 1978; Cameron, 1984). Prognosticul este mai rezervat în cazurile cu leziuni glomerulare proliferative extracapilare cu formarea de semilune, care pot duce la deces prin insuficiență renală

rapid progresivă (Cream și colab., 1970 ; Ballard și colab., 1970 ; Levy și colab., 1976 ; Counahan și Cameron, 1977 ; Kresny și colab., 1983 ; Linne și colab., 1983).

Pot fi considerate drept semne de prognostic defavorabil debutul printr-un sindrom nefrotic, care devine apoi persistent, și vîrsta înaintată (Counahan și colab., 1977 ; Yoshikawa și colab., 1981).

Se consideră în general că evoluție nefropatiei din boala Schönlein-Henoch nu poate fi influențată prin *tratament*. În majoritatea cazurilor, apariția remisiunilor spontane, evoluția favorabilă și lipsa tendinței spre progresiune a leziunilor glomerulare focale justifică recomandarea de a nu se aplica un tratament prea agresiv.

Sînt indicate măsuri igieno-dietetice și eliminarea unor eventuale focare infecțioase. Numai în formele grave , cu leziuni proliferative extracapilare și semilune într-un procent semnificativ crescut, poate fi aplicat un tratament cu corticosteroizi, asociat sau nu cu imunosupresoare și anticoagulante (Kalowsky și Kincaid-Smith, 1973 ; Brown și colab., 1974 ; Levy și colab., 1974 ; Counahan și Cameron, 1977 ; Austin și Balow, 1983 ; Balow, 1985).

Au fost relatate și cazuri la care s-au obținut unele ameliorări prin plasmaferează (Kauffmann și Houwert, 1981).

În stadiul de insuficiență renală terminală se poate aplica tratamentul prin dializă cronică sau transplantarea renală, care este recomandabil să fie de principiu amînată cel puțin cîteva luni după dispariția purpurei (Cameron, 1970 ; Linne și colab., 1983).

14.5. *Sindromul nefrotic în sindromul hemolitic-uremic și boala Moschowitz*

I. Romoșan, O. Golea

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) poate apare sporadic (Feldhoff și colab., 1984) sau episodic (Drummond, 1985) și face parte dintre bolile generale cu afectare morfo-funcțională renală datorită compromiterii circulației renale. În SHU apar concomitent insuficiența renală acută cu anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie și, mai rareori, sindromul nefrotic.

În prezent, autori numeroși (Quazi și Shutta, 1977 ; Kaplan și colab., 1975 ; Fong și colab., 1982 ; Donadio, 1984) consideră , în cadrul sindromului hemolitic, uremic, apariția posibilă a 3 forme :

a) sindromul hemolitic-uremic la copil ;
b) sindromul hemolitic-uremic la adult ;
c) purpura trombocitopenică trombotică (boala Moschowitz).

14.5.1. Etiologia sindromului hemolitic uremic

Nu este precizată, dar au fost incriminați diverși factori (Piel și Phibbs, 1966 ; Davison și colab., 1973 ; Hauglustaine și colab., 1981 ; Ashouri și colab., 1982 ; Koster și colab., 1984 ; Riggs și Eknoyan, 1984)

virali (*Coxsackie*, ECHO, arbo-, mixo-, *influenzae*) sau legați de lezarea directă a endoteliului vascular, ducînd la agregare plachetară. depunere de fibrină și fragmentarea hematiilor (McKay și Margaretten, 1967; O'Regan și colab., 1981).

În purpura trombotică trombocitopenică, mecanismul patogenetic principal pare să fie o agregare plachetară intravasculară primitivă sau secundară unei suferințe vasculare. Intervenția unei coagulări intravasculare este mai puțin acceptată, deși se găsesc anomalii ale funcției plachetare și trombocitopenie. Este posibil să intervină și un mecanism imun, fie prin anticorpi antitrombocitari, fie prin complexe imune circulante (Albini și colab., 1979). Ar exista în plus o deficiență a activității prostaciclinei (Webster și colab., 1980; Defreyn și colab., 1982).

14.5.2. Incidență

Sindromul hemolitic-uremic se întîlnește mai frecvent la copii sub virsta de 2—4 ani, iar la adult apare îndeosebi la femei, în legătură cu sarcina, complicațiile acesteia sau consumul de contraceptive orale (Segonds și colab., 1979; Brown și colab., 1973; Hauglustaine și colab., 1981). Sindromul hemolitic-uremic care apare sub forma purpurei trombotice trombocitopenice se poate întîlni la orice vîrstă, dar majoritatea cazurilor survin între 10—39 ani (Pauls și Schaffer, 1980; Alfrey, 1981).

Afectarea renală este prezentă în toate formele de SHU, dar are o incidență variabilă.

14.5.3. Morfopatologie

În episoadele acute, microscopic, necroza are un caracter multifocal, iar glomerulii prezintă o mare varietate de leziuni: necroze corticale segmentare sau globale, dilatări ale capilarelor cu microtrombi obstructivi, hemoragii intraglomerulare și zone de mezangioliză. Unii glomeruli sînt de aspect normal. După o evoluție de aproximativ două săptămîni, glomerulii neafectați în stadiul acut prezintă turgescență și proliferare endotelio-mezangială. De obicei se remarcă aspecte de dedublare a membranelor bazale. În evoluție, leziunile glomerulare amintesc aspectul unei glomerulonefrite membranoase sau membrano-proliferative (Dishe și colab., 1978). În rare cazuri s-au descris modificări de tipul glomerulonefritei acute sau rapid progresive (Krensky și colab., 1983). În imunofluorescență s-au evidențiat uneori depozite de IgM, C_3 și fibrină (Goldstein și colab., 1979) (fig. 14.20).

În microscopia electronică se constată dispariția pedicelelor podocitare, citoplasma celulelor epiteliale fiind dispusă într-un strat continuu deasupra membranei bazale. Lumenul capilarelor glomerulare este mult mai redus datorită depozitelor electronodense situate subendotelial, între membrana bazală și endoteliu (Robson, și colab., 1968; Riggs și Eknoyan, 1984).

Purpura trombotică trombocitopenică se caracterizează din punct de vedere morfologic prin microangiopatie trombotică,

constînd în leziuni trombo-ocluzive ale arterelor mici și arteriolelor ca urmare a unui proces de coagulare sistemică intravasculară. Leziunile arteriolare microtrombotice se extind în ghemul capilar glomerular sub formă de microtrombi intracapilari, constituiți din trombocite și fibrină. În unele arteriole apare o proliferare marcată a celulelor endoteliale, realizînd structuri „glomeruloide", care ating uneori volumul unui glomerul (Gervais și colab., 1981).

Investigațiile în i m u n o f l u o r e s c e n ț ă relevă depozite de fibrină și IgG subendotelial și în mezangiu (Gervais și colab., 1981).

14.5.4. Tabloul clinico-biologic

În sindromul hemolitic-uremic l a c o p i l se instalează oligurie la majoritatea pacienților, iar la cel puțin 30% din cazuri anurie. Există în plus un risc important de hiperkaliemie datorită hemolizei (Hammond și Lieberman, 1970 ; Tune și colab., 1973). Durata perioadei de oligo-anurie este, în medie, de 10 zile, dar poate fi între 4 zile și cîteva săptămîni. Examenul urinii arată proteinurie moderată, asociată cu hematurie, leucociturie și cilindrurie. În aproximativ 50% din cazuri apare hipertensiunea arterială, cu totul neobișnuit, sindromul nefrotic (Pauls și Schaeffer, 1980 ; Campos și Sibley, 1981 ; Levin și Barratt, 1984).

Evoluția și prognosticul sindromului hemolitic uremic la copil s-a ameliorat în ultimii ani, o dată cu terapia modernă a insuficienței renale. Mortalitatea relatată inițial, între 40—50%, a scăzut în prezent la aproximativ 15% (Mathieu și colab., 1969 ; Tune și colab., 1973). Majoritatea pacienților evoluează spre refacerea completă a funcției renale. Prognosticul este mai puțin favorabil la bolnavii care au prezentat mai multe episoade de sindrom hemolitic-uremic (Kaplan și Drummont, 1978).

Sindromul hemolitic-uremic l a a d u l t survine în mod tipic la femei, de obicei sub forma unei insuficiențe renale acute *postpartum* ireversibile, care se instalează insidios la un interval variabil după naștere, de la o zi pînă la mai multe luni, chiar la femeile care au avut o sarcină necomplicată (Cruyer și Kissane, 1976 ; Nicolcioiu, Romoșan și colab., 1984). Debutul are loc deseori printr-o stare de oboseală asociată cu tulburări digestive, după care se instalează brusc oligurie sau anurie. Acest tablou poate fi însoțit în unele cazuri și de hipertensiune arterială sau sindrom nefrotic (Karisberg și colab., 1977 ; Krensky și colab., 1983 ; Levin și Barratt, 1984). La examenul urinar se constată proteinurie ușoară sau moderată, hematurie microscopică și uneori macroscopică, în timp ce alteori lipsesc modificările sedimentului urinar (Goldstein și Colab., 1979 ; Riggs și Eknoyan, 1984).

Evoluția și prognosticul SHU la adult sînt rezervate, vindecarea completă fiind neobișnuit de rară (Goldstein și colab., 1979). Majoritatea bolnavilor evoluează spre exitus în cursul fazei acute, iar puținele cazuri care supraviețuiesc dezvoltă o insuficiență renală cronică gravă în 2—9 ani de la debutul bolii (Fang, 1982 ; Fong și colab., 1982).

Evoluția sindromului hemolitic-uremic poate fi complicată de instalarea unei hipertensiuni arteriale maligne. Prognosticul este la fel de rezervat la cei cu leziuni glomerulare grave, sindrom nefrotic, hipertensiune

arterială malignă și la pacientele care fac sindrom hemolitic uremic legat de administrarea drogurilor anticoncepționale și la care boala se poate instala la un interval variabil de la încetarea utilizării de anticoncepționale (11 luni pînă la 10 ani) (Brown și colab., 1973 ; Kaplan și Drummont, 1978).

În purpura trombotică trombocitopenică, afectarea renală a fost constatată în peste 50% din cazuri și se manifestă prin proteinurie ușoară sau moderată, hematurie micro- sau macroscopică, piurie și cilindrurie (cilindri hialini și granuloși), asociate sau nu cu semne de insuficiență renală (Alfrey, 1981). Evoluția purpurei trombotice trombocitopenice este deosebit de gravă, aproximativ 75% din cazuri ajungînd la exitus în decurs de 3 luni.

14.5.5. Tratamentul sindromului hemolitic-uremic

Este dificil și implică folosirea unor metode de terapie intensivă deosebite, aplicarea precoce a dializei, pentru a controla insuficiența renală și hiperkaliemia pînă la eventuala restabilirea funcțiilor renale, și administrarea terapiei anticoagulante (Heparină), a fibrinoliticelor sau antiagregantelor plachetare (Dipiridamol, sulfinpirazonă), a acidului acetilsalicilic, cyrohepatidinei și a penicilinelor sintetice (Riggs și Eknoyan, 1984).

Aplicarea corticosterioizilor, ca și a agenților imunosupresori nu a dat rezultate satisfăcătoare. În schimb, corticoterapia este indicată în purpura trombotică trombocitopenică mai ales în asociere cu efectuarea splenectomiei (Goldstein și colab., 1979).

S-a mai aplicat în terapia SHU și a purpurei trombotice trombocitopenice, cu rezultate favorabile în unele cazuri, plasmafereza (Beattie și colab., 1981 ; Sweny și colab., 1981) asociată sau nu cu agenți antiplachetari (Karpatkin și Amorosi, 1979 ; Remuzzi și colab., 1979 ? ; Myers și colab., 1980 ; Machin și colab., 1980). Alți autori recomandă chiar efectuarea transfuziilor de schimb sau a perfuziilor de plasmă (3—4 l/zi) (Pisciotta și colab., 1977 ; Beattie și colab., 1981 ; Defreyn și colab., 1982 ; Hautekeete și colab., 1986), sau administrarea de prostacicline (Pauls și Schaefer, 1980). S-au relatat unele rezultate favorabile prin utilizarea vincristinei 2 mg i.v. (Guttermann și colab., 1983). Transplantarea renală poate duce deseori la apariția unor recidive (Mathew, 1988).

14.6. *Sindromul nefrotic în boala mixtă a țesutului conjunctiv (sindromul Sharp)*

I. Romoșan, M.Voiculescu, O. Golea

Afectarea renală și implicit sindromul nefrotic sînt reduse și relativ rar întîlnite în boala mixtă a țesutului conjunctiv, survenind mai ales la femei în jurul celei de-a 4-a decade de viață.

14.6.1. Incidență

În 10—15% din cazuri se constată o glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă difuză (Sharp, 1974 ; Fuler, 1977 ; Fuller și colab., 1977 ; Bennett și Sharp, 1977 ; Glaser, 1983).

14.6.2. Morfopatologie

Există o mare varietate de leziuni glomerulare caracterizate prin proliferare focală și segmentară mezangială difuză, leziuni membranoase și, mai rar, membrano-proliferative. În imunofluorescență s-au evidențiat depozite mezangiale de IgG, C_3 și C_4, iar în microscopie electronică depozite electronodense mezangiale și capilare (Akmal, 1984).

14.6.3. Tabloul clinico-biologic

Afectarea renală poate fi latentă sau clinic manifestă. Pot apare anomalii urinare izolate (proteinurie și/sau hematurie asimptomatică). Alteori, bolnavii prezintă s i n d r o m n e f r o t i c manifest sau diverse grade de insuficiență renală. Uneori poate surveni insuficiența renală acută. Afectarea renală este puțin probabilă dacă testul anticorpilor antinucleari fluorescenți este negativ. Cu cît profilul serologic este mai apropiat de lupusul eritematos sistemic, cu atît afectarea renală pare să fie mai probabilă (Glaser, 1983 ; Akmal și colab., 1984).

14.6.4. Evoluția sindromului Sharp

Este de obicei favorabilă și *prognosticul* este în general bun, durata bolii fiind de 5—20 ani (Rosenthal, 1976). Evoluția afectării renale este de obicei lipsită de gravitate, chiar la cazurile evoluînd cu sindrom nefrotic. Mortalitatea este de 7% din cazuri, de obicei prin insuficiență renală sau complicații extrarenale (infarct miocardic , hemoragii cerebrale sau infecții) (Nimelstein și colab., 1980).

14.6.5. Tratamentul

Cel cu corticosteroizi are efecte favorabile în doze de atac de 1 mg/kg corp/zi (Prednison), apoi 20—30 mg/zi pentru doza de întreținere, fiind rareori necesară asocierea de ciclofosfamidă sau azatioprină (Akmal, și colab., 1984).

14.7. *Sindromul nefrotic în Scleroza Sistemică Progresivă (Sclerodermie)*

M. Voiculescu

Scleroza sistemică progresivă sau sclerodermia este o vasculită caracterizată prin leziuni arteriolare proliferativ-obliterate, hiperreactivitatea vasculară, exces de colagen în țesuturi (plămîn, cord, esofag, tract intestinal, rinichi), fibroză și artofie cutanată simetrică.

14.7.1. Epidemiologie

Incidența bolii este de 4—12 cazuri pe an la 1 milion de locuitori (Winkelmann, 1971 ; Rocco și Hurd, 1986). Femeile sînt de 3—5 ori mai frecvent afectate decît bărbații. Boala este rară la copii și vîrstnici (Burge și colab., 1984). Maximum de incidență se întregistrează în jurul vîrstei de 40 ani (Rocco și Hurd, 1986 ; Seibold, 1989)

14.7.2. Etiologie

Nu este cunoscută. Sînt incriminați factori chimici endogeni (triptofan, serotonină, fenilalanină etc.) sau exogeni (benzen și alți solvenți organici), virusurile, autoimunitatea etc., dar nu există dovezi concludente în favoarea nici unuia dintre aceștia (Hardy și colab., 1971 ; Le Roy, 1985 ; Czirjack și Szegedi, 1987 ; Seibold, 1989)

14.7.3. Patogeneză

Studii experimentale sugerează implicarea răspunsului imun celular în apariția leziunilor arteriale. Astfel, în jurul arteriolelor digitale din derm se observă infiltrat inflamator format din limfocite, plasmocite și macrofage, asemănător aceluia din rejetul cronic de grefă) (Clark și colab., 1971 ; Jordan și colab., 1971). Datorită acumulării limfocitelor T perivascular, în periferie scade numărul și raportul dintre limfocitele T ajutătoare și T inhibitorii (Rocco și Hurd , 1986). Se presupune că limfocitele T din infiltratul perivascular secretă limfokine cu efect lezional endotelial și stimulant fibroblastic. Din serul bolnavilor cu sclerodermie s-a izolat un factor citotoxic endotelial dializabil și termostabil, distinct de imunoglobuline sau complement (Kaheleh și colab., 1974). Limfocitele T și serul bolnavilor cu sclerodermie sînt citotoxice în culturi de țesuturi pentru fibro- și mioblaști (Cohen și colab., 1983). Totodată s-a constatat că fibroblaștii proveniți de la bolnavii cu sclerodermie au rată de incorporare a prolinei și sinteza de aminoglicani crescută. Supernatantul obținut după centrifugarea limfocitelor T stimulate cu fitohemaglutinină crește colagenogeneza fibroblastică (Rodman, 1980). Prezența interleukinei -2 în serul bolnavilor cu sclerodermie și corelația pozitivă între nivelul seric acesteia și indicele de progresie cutanată a bolii sugerează rolul important al limfocitelor T în patogeneza sclerodermiei (Kahaleh, 1989).

Pe de altă parte, s-a observat ca în sclerodermie aderarea şi agregarea trombocitară este crescută şi că necroza fibrinoidă, depunerea de fibrină, apariţia trombilor plachetari, prezenţa monomerilor de fibrină se asemănă cu aceea din coagularea intravasculară diseminată (Heptinstall, 1978). Numeroase cercetări au demonstrat că trombocitele secretă factori mitogeni care induc proliferarea celulelor musculare din medie şi a fibroblaştilor din adventice, precum şi amine şi peptide vasoactive implicate în creşterea reactivităţii vasculare la stimuli adrenergici, frig etc. (Kovalchik şi colab., 1978; Zucker , 1983; Karopatin şi Holmsen, 1983; Henson şi Gordon, 1985; Rocco şi Hurd, 1986).

Componenta umorală a imunităţii nu pare să deţină rol pategnic în sclerodermie. Anticorpii antinucleari (40—90%), anti-antigen scl — 70 anti-centromerici, crioglobulinele (40—50%), factorul reumatoid (25—33% (25—33), celulele LE (10—15%) au rol de markeri imunologici (Le Roy, 1985). Scl-70 este un autoantigen cu rol de topoisomerază I implicată în accelerarea transcripţiei genelor care controlează sinteza colagenului. (Douvas, 1988). Prezenţa Anticorpilor anti-Scl-70 sugerează o anomalie la acest nivel.

Aceste observaţii conduc la concluzia că factori încă nederminaţi produc leziuni endoteliale care, la subiecţii susceptibili, sensibilizează limfocitele T şi secundar, activează trombocitele. Limfokinele şi factorii mitogeni trombocitari stimulează proliferarea celulelor vasculare din medie şi fibroblaştii din adventice. În lumenul arteriolelor se formează trombi. Îngroşarea peretelui arteriolar, prezenţa, trombilor, intraluminali şi spasmul vascular provoacă ocluzie arterială şi ischemie. Ţesutul colagen nou format debordează perivascular şi produce fibroză interstiţială. În ultimă instanţă, patologia sclerodermiei este determinată de *ischemie* şi creşterea masei de *colagen* din ţesuturi. Ischemia renală se însoţeşte de hiperreninemie şi HTA. Creşterea masei de colagen din ţesuturi alterează performanţele mecanice ale acestora şi reduce complianaţa pulmonară, peristaltică tractului digestiv, distensia şi umplerea ventriculară, elasticitatea tegumentelor. Creşterea valorilor tensiunii arteriale şi afectarea peretelui vascular produc dilataţii capilare şi teleangiectazii.

14.7.4. Morfopatologie

Vasele cele mai frecvent afectate sînt arteriolele mici (150—500 μm). Iniţial, leziunile au aspect inflamator: intima este îngroşată, celulele endoteliale sînt hipertrofiate şi hiperplaziate, perivascular se observă infiltrat inflamator format din mononucleare; *lamina elastică internă* şi media nu prezintă modificări. În intimă şi interstiţiu se formează edem mucinos, constituit din colagen, glicoproteine şi mucopolizaharide. Ţesutul colagen este bogat în glicozaminoglicani şi hexozamine. În faza acută a bolii, colagenul are o proporţie ridicată de punţi bisulfidice reductibile. Pe măsură ce leziunile se învechesc, numărul punţilor reductibile descreşte, apar tot mai numeroase focare de fibroză, care cu timpul se unesc şi în final produc atrofie parietală. În formele severe, cu evoluţie acută, peretele vascular prezintă necroză fibrinoidă şi în lumen se găsesc trombi. Zonele de atrofie parietală alternează cu mici dilataţii şi anevrisme arteriolate (Rocco şi Hurd, 1986) (fig. 14.21 şi 14.22).

Capilarele sînt frecvent afectate și realizează, în principal, două tablouri histologice distincte : 1) lărgiri și ectazii capilare, corelate cu evoluție benignă a bolii, visceralizări rare și anticorpi anticentromerici prezenți ; 2) atrofii și pierderi de capilare, asociate cu evoluție clinică severă, visceralizări importante, HTA rapid progresivă și insuficiența renală.

14.7.5. Tablou clinico-biologic extrarenal

Debutul este insidios, cu fenomen Raynaud (90—95%), tumefieri falangiene (85—90%), artralgii (60—70%), miozită (10—15%). Evoluția este *acută* (15—20%), cu HTA accelerată, encefalopatie hipertensivă și insuficiență renală rapid progresivă sau *cronică* (80—85%). Modificările cutanate evoluează în trei stadii : *edematos*, cu tegumente pufoase, moi, roșii și calde, *infiltrativ*, cu pliul cutanat redus sau absent și *atrofic*, cu tegumente subțiri, pergamentoase, retractate, cu pete hiperpigmentare și teleangiectazii (Rodnan, 1980 ; Le Roy, 1985). Artrita este prezentă în 60% din cazuri, miozita în 60—70%, fibroza interstițială în 75—90%, pleurezia în 5—10% fibroza miocardică în 20—30%, cardiomiopatia restrictivă în 10—15%, tulburări de conducere atrio-ventriculare în 1—2%, afectarea esofagiană în 90—94%, tulburări de motilitate intestinală în 74% (Clark și colab., 1971 ; Clements și colab., 1971 ; Garrett și colab., 1971 ; Crofton, 1981 ; Ettinger și colab., 1983 ; Ungarer și colab., 1983 ; Follansbee și colab., 1984 ; Hamel-Roy și colab., 1985 ; Alexander și colab., 1986).

Anemia (10—15%) este moderată, normocromă, normocitară sau macrocitară (secundară deficitului de absorbție a vitaminei B_{12}) VSH și fibrinogeni cresc moderat în 40—60% din cazuri. Hipergamaglobulinemia are caracter policlonal și este prezentă în 40—50% din cazuri. Crioglobulinele de tip mixt se întîlnesc în 45—50% din cazuri, factorul reumatoid în 25—30%, celulele LE în 5—15%, iar anticorpii antinucleari în 40—90% din cazuri. Anticorpii antinucleolari au specificitate superioară și se găsesc în 50—80% din cazuri. Anticorpii antiantigen Scl—70 sînt specifici sclerodermici, iar anticorpii anticentromerici sindromului Crest. Spre deosebire de LES , în sclerodermie nu sînt prezenți anticorpi anti-ADN dublu catenar sau anti-Sm (Clark și colab., 1971 ; Jordon și colab., 1971 ; Rodman, 1980 ; Le Roy, 1985). Creșterea nivelului C_{3d} și al C_{4d} demonstrează activarea căii clasice a C în 46,6% din cazuri (Senaldi și colab.).

14.7.6. Diagnosticul

Se stabilește pe baza criteriilor produse de ARA.

Sclerodermie proximală (modificări scleroedematoase bilaterale și simetrice în zona proximală metacarpofalangiană) este singurul criteriu *major* cu o sensibilitate de 91% și specificitate de peste 99%. Sclerodactilia, cicatricile scleroase din pulpa degetelor, ulcerațiile trofice, fibroza pulmonară bazală bilaterală sînt, fiecare separat, criterii *minore*. Asocierea dintre un criteriu major și două criterii minore are acuratețe diagnostică de 97% (Rocco și Hurd, 1986).

Manifestările renale

58—85% dintre bolnavii examinaţi biopsic au modificări renale, arteriale, glomerulare şi tubulointerstiţiale. Cele mai importante modificări se găsesc la nivelul *arterelor* interlobulare arcuate şi în arteriola aferentă glomerulului. Clinic şi morfologic se descriu două forme de afectare renală : acută şi cronică. În forma *acută*, arterele interlobulare şi aferentă ale glomerulului prezintă tumefiere intimală importantă prin acumulare de material mucoproteic eozinofilic, necroză fibrinoidă şi tromboze cu caracter distructiv. Glomerulul are grade diferite de proliferare mezangială şi endotelială; membrana bazală este îngroşată difuz sau neregulat, cu aspect de „sîrmă ghimpată" ; lumenul capilar este obliterat prin trombi şi hiperplazie endotelială. Ansele capilare prezintă necroză fibrinoidă în porţiunea juxtahilară. Tubii urinari sînt atrofiaţi.

În forma *cronică*, arterele intrarenale au media îngroşată datorită ţesutului fibros şi hiperplaziei intimei. Arteriolele prezintă grade variabile de hialinizare. Tubii urinari sînt atrofici, iar în intersiţiu se constată fibroză.

Examenul în *imunofluorescenţă* relativă, la nivelul arteriolelor şi ocazional în mezangiu şi MBG, depozite granulare formate din IgG, IgA, IgM, C_3 şi fibrină (Voiculescu, Romoşan, 1986).

Examenul microscopoelectronic evidenţiază îngroşarea MBG, depozite dense subendoteliale, îngroşarea şi fuziunea proceselor podocitare (Rocco şi Hurd, 1986).

Spasmul şi modificările ocluzive arteriale reduc fluxul plasmatic renal. Măsurătorile efectuate cu PAH au arătat scăderea fluxului plasmatic renal cu 30% în 80% din cazuri (Urai şi colab., 1978). Studii efectuate cu Xenon ^{133}, nefrograma izotopică şi arteriografia renală au relevat diminuarea circulaţiei intrarenale preponderent în sectorul cortical şi agravarea ischemiei după expunerea la frig (fenomen Raynaud renal) sau după injectarea de noradrenalină sau renină (Cannon şi colab., 1974). Reducerea fluxului renal provoacă hiperplazia aparatului juxtaglomerular şi apariţia hiperreninemiei (Stone şi colab., 1974). Hiperreninemia este prezentă la 75—80% dintre bolnavi, chiar şi în cazurile care încă nu au HTA (Gavras şi colab., 1977). În forma acută de afectare renală, nivelul reninemiei creşte de 8—10 ori (Kovalchik şi colab., 1978). Cu toate acestea, între nivelul reninei şi riscul nefropatiei acute sclerodemice nu există o corelaţie semnificativă statistic (Kovalchik şi colab., 1978; Steen şi colab., 1984).

Studii experimentale au arătat că hiperreninemia are efect vasculotoxic şi că agravează leziunile arteriale (Rocco şi Hurd, 1986). Hiperreninemia este implicată, prin axul angiotensină — aldosteron, în vasoconstricţia arterială, retenţia de sodiu şi apă şi creşterea valorilor tensiunii arteriale. Nivelul ridicat al tensiunii arteriale creşte impedanţa la ejecţia şi decompensează cordul. Creşterile brutale ale tensiunii arteriale provoacă spasme arteriale cerebrale, edem, microhemoragii, deficite motorii centrale, amaurozã etc.

Leziunile ocluzive renale produc atrofia glomerulilor şi a tubilor. Atrofia şi fibroza glomerulară reduc suprafaţa de filtrare glomerulară şi secundar determină creşterea retenţiei azotate. Modificările glomerulare alterează capacitatea de filtrare selectivă a MBG şi provoacă proteinurie, iniţial selectivă.

Afectarea renală este prezentă *clinic* la 40—60% din cazuri (Cannon și colab., 1974; Wasner și colab., 1978; Rodnan și colab., 1980; Le Roy, 1985). Din punct de vedere clinic se descriu forma *acută* de nefropatie sclerodermică (15—20%), cu HTA accelerată, insuficiență renală rapid progresivă și durata medie de supraviețuire de 6—9 luni de la debutul afectării renale, și forma *cronică* (80—85%), cu proteinurie, hematurie, fără HTA sau insuficiență renală (Rodnan, 1980; Rocco și Hurd, 1986). Subiecții cu răspuns exagerat la testul cu renină sau după expunere la frig au risc crescut de afectare renală (Mitnick și Feig, 1978). Forma acută de nefropatie sclerodermică este precipitată de anemie, pericardită, fibrinoliză și de sindromul de coagulare intravasculară diseminată (Steen și colab., 1984; Seibold, 1989).

Proteinuria este cel mai frecvent (20—60%) și precoce semn de afectare renală (Rodnan, 1980, Voiculescu, Romoșan, 1986). Sindromul nefortic a fost semnalat ocazional și are prognostic defavorabil (Nussbaum și Le Roy, 1982). În mod caracteristic, sedimentul urinar este sărac: hematuria este prezentă în 15—20% din cazuri și cilindruria în 5% din cazuri (Winkelmann, 1971; Le Roy, 1985). HTA este semnalată la 24—52% din cazuri, cu evoluție severă în 5—17% din cazuri. Frecvența insuficienție renale este de 10—15% (Rocco și Hurd, 1986; Altman și colab., 1991)

14.7.7. Prognosticul sclerodermiei

Este determinat de prezența și gradul afectării renale, cardiace și pulmonare. Proteinuria reduce speranța de viață la 5 ani de la 95% la 35%, HTA crește mortalitatea de două ori, iar insuficiența renală limitează supraviețuirea bolnavilor la mai puțin de un an din momentul constituirii ei (Rodman, 1980; Nussbaun și Le Roy, 1982).

14.7.8. Tratamentul sindromului nefrotic din sclerodermie

Țintește următoarele obiective: reducerea masei de colagen din rinichi, îmbunătățirea circulației renale, prevenirea formei acute cu nefropatie sclerodermică, remiterea crizei de nefropatie sclerodermică, tratamentul insuficienței renale asociate și ameliorarea simptomatologiei.

Măsuri cu caracter general. Bolnavii trebuie să evite *frigul* deoarece expunerea la temperatură scăzută provoacă spasm arterial cutanat, renal, pulmonar, miocardic (fenomen Raynaud visceralizat). Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (indometacin, ibuprofen, sulindac, naproxen) și a diureticelor se face sub strictă supraveghere medicală. *Antiinflamatoriile nesteroidiene* inhibă sinteze prostaglandinelor renale și secundar alterează hemodinamica intrarenală, cu scăderea filtratului glomerular (Clive și Staff, 1984; Lagrue și colab., 1988; Sandler, 1991). *Diureticele* reduc volumul plasmatic și provoacă creșterea secreției de renin. Ambele categorii de medicamente sînt asociate crizei de nefropatie sclerodermică. *Infecțiile* și *deshidratarea* trebuie tratate prompt întrucît provoacă sau agravează forma acută de nefropatie sclerodermică (Le Roy, 1985; Seibold, 1989).

În decursul timpului au fost încercate diverse medicamente pentru reducerea inflamației și a masei de colagen din rinichi. Dintre acestea au mai rămas în studiu colchicina, D-penicilamina, corticosteroizii, ciclofosfamida.

Colchicina reduce transformarea procolagenului în colagen prin blocarea transportului microtubular (efect antitubulinic) și crește degradarea colagenului secundar stimulării colagenezei. Doza zilnică este de 0,75—1 mg/zi. Leucograma se monitorizează lunar. Rezultatele sînt controversate și de cele mai multe ori modeste, întrucît tratamentul debutează tardiv, în stadii avansate ale bolii (Wallace, 1985; Kelley și Fox, 1989).

D-penicilamina inhibă fibrilogeneze, reduce formarea colagenului insolubil prin blocarea formării legăturilor bisulfidice la nivelul grupărilor aldehidice ale lizinei și accelerează degradarea colagenului insolubil prin desfacerea legăturilor bisulfidice. Doza medie zilnică este de 750 mg (500—1250 mg) timp de 12—24 luni,cu monitorizarea săptămînală a tratamentului datorită numărului ridicat de efecte adverse, dintre care cele mai grave sînt: sindromul nefrotic, lupusul, sindromul Goodpasture, *miastenia gravis*, leucopenia, trombocitopenia etc (Jaffe, 1985). În medie, 16 —20 % dintre bolnavi sînt nevoiți să oprească tratamentul datorită efectelor secundare. Jaffe, 1989). Steen (1982) raportează rezultate favorabile și constată, la cazurile la care tratamentul a fost aplicat precoce, o frecvență mai mică a afectării renale.

Corticosteroizii au efect antifibroblastic și reduc sinteza de colagen. Cu toate acestea, rezultatele terapeutice, sînt dezamăgitoare. După unii autori, corticosteroizii precipită criza de nefropatie sclerodermică (Winkelmann, 1971; Le Roy și Fleischmann, 1978; Rodnan, 1980). Studii mai recente sugerează însă că rezultatele pot fi bune dacă corticosteroizii se asociază cu ciclofosfamida și tratamentul începe precoce, atunci cînd leziunile au caracter inflamator-exudativ și cotă de reversibilitate crescută (Hauser și colab., 1983; Seibold, 1989).

Tratamentul antihipertensiv se face „în trepte" , prin introducerea progresivă a unor clase de hipotensoare cu efect sporit. Inițial, tratamentul constă în asocierea de propranolol (80—160 mg/zi) și minoxidil (2—10 mg/zi). Dacă răspunsul terapeutic nu este favorabil se administrează un inhibitor de angiotensincovertază (captopril, enalopril, ramipril). Doza zilnică de captopril (capoten) este de 75—150 mg/zi. (Steen și colab. 1990). Enalaprilul are mai puține efecte secundare și este de preferat. Doza zilnică de enalapril este de 5—20 mg (Rotmensch și colab., 1983; Robertson, 1988).

Criza de nefropatie sclerodermică este o urgență medicală și trebuie tratată agresiv cu inhibitori de angiotensinconvertază și diuretice de ansă. Se administrează captopril 75—300 mg/zi sau enalapril 15—30 mg/zi asociat cu furosemid 20—60 mg/zi. Tratamentul energic cu inhibitori de angiotensinconvertază remite în majoritatea cazurilor criza de nefropatie sclerodermică și crește evident speranța de viață a bolnavilor (Lam și colab., 1978; Le Roy și Fleischmann, 1978; Chapman și colab., 1986) Cazurile la care HTA nu răspunde terapeutic sînt nefrectomizate și dializate pînă la practicarea transplantului renal.

Bolnavii cu insuficienţă renală cronică sînt dializaţi cronic pînă la transplantul renal. O parte dintre cei dializaţi cronic, la care retenţia azotată şi tensiunea arterială este controlată cu medicamente pot întrerupe dializa (Rocco şi Hurd, 1986; Zuchelli şi colab., 1988).

14.8. *Sindromul nefrotic în sindromul Sjögren*

M. Voiculescu, I. Romoşan

Sindromul Sjögren se caracterizează prin xeroftalmie, xerostomie şi infiltrat limfoplasmocitar în glandele lacrimale şi salivare. Etiologia nu este cunoscută. Patogeneza este autoimună. Leziunile sînt provocate de limfocitele T citotoxice sensibilizate faţă de antigenele ductale glandulare (lacrimale, salivare, pancreatice), renale, biliare etc. (Whaley şi Alspang, 1985; Moline, 1986).

Afectarea renală este frecventă. Se apreciază că 40—50% dintre bolnavi au modificări histologice. Leziunile sînt preponderent localizate tubulo-interstiţial şi numai într-un număr redus de cazuri glomerular. Frecvenţa afectării glomerulare este mai mare la cazurile care au crioglobuline prezente. Modificările renale sînt de tip proliferativ focal sau/şi mezangial. Patogeneza leziunilor glomerulare este mediată de complexe imune. Astfel, examenul microscopic în imunofluorescenţă a evidenţiat depozite granulare dispuse mezangial şi subendotelial, formate din IgM, IgG şi C_3 (Kassan şi colab., 1978; Moutsopoulos şi colab., 1978; Talal şi colab., 1980; Glassock şi colab., 1986).

Proteinuria poate avea origine tubulară sau glomerulară. Insuficienţa tubulară este frecventă şi mai ales de tip II proximal (Mallakh şi colab., 1985). Ocazional s-a semnalat sindrom nefrotic. (Moline, 1986).

Prognosticul şi tratamentul este determinat de boala de bază. Prezenţa sindromului nefrotic are semnificaţie prognostică defavorabilă şi constituie indicaţie pentru tratament imunosupresiv.

14.9. *Sindromul nefrotic în Crioglobulinemii*

M. Voiculescu, I. Romoşan

Crioglobulinemiile sînt un sindrom clinico-biologic caracterizat prin vasculită sistemică şi/sau hipervîscozitate sanguină secundară precipitării reversibile a unor globuline la temperaturi sub 37°C. Crioglobulinele sînt imunoglobuline sau complexe de imunoglobuline dintre care cel puţin una precipită reversibil sub 37°C. Crioglobulinele fac parte împreună cu criofibrinogenul, fibronectinul, complexul proteină C reactivă-albumină din familia crioproteinelor. În tabelul nr. 14.9 redăm clasificarea imunohistochimică a crioproteinelor.

Crioglobulinele se găsesc în mod normal în ser în concentraţie de 30—80 μg/ml (Brouet şi colab., 1974; Dammaco şi colab., 1986). Crioglobulinemia simptomatică este mai frecvent întîlnită la femei între 20 şi

Tabelul nr. 14.9

Crioproteinele și structura imunohistochimică a crioglobulinelor

I. Criofibrinogen
II. Criofibronectin
III. Complex proteină C reactivă-albumină crioprecipitabil
IV. Crioglobuline :
A. *Tipul 1* (simple, monoclonale)
— IgM
— IgG
— IgA
B. mixte (două sau mai multe Ig, dintre care una crioprecipitabilă)
• *Tiupl 2* (mixte, monoclonale)
• *Tipul 3* (mixte, policlonale)
— IgG+IgG
— IgG+IgM+complement
— IgG+IgM+alfa-2-macroglobulină
— IgG+IgA+IgM
— IgG+C_1
— IgM+IgG
— IgM+IgG+ADN
IgM+IgG+HBs

40 de ani (Invernizzi şi colab., 1986). *Etiologia* este variată : infecţioasă virală (VHB, VH, Epstein-Barr, HIV tip III), bacteriană (streptococică, sifilis, endocardite, boala Lyme), parazitară (malarie, echinococoză, toxoplasmoză etc.), fungică (coccidoidomicoza), vasculite (LES, sclerodermie, sindrom Sjögren, boala Behcet, purpura Henoch-Schönlein, poliarterita nodoasă, polimiozita, poliartrită reumatoidă etc.), boli limfoproliferative (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, leucemia limfatică cronică, limfoame maligne), sarcoidoză, tiroidită autoimună Hashimoto, rectocolita ulcerohemoragică etc (Jacquot şi colab., 1986). În 16—57% din cazuri, etiologia nu poate fi precizată. Aceste cazuri formează grupul crioglobulinemiilor esenţiale care, după un interval de urmărire de 3—17 ani, rămîn în 40% din cazuri mai departe aparent primitive, în timp ce restul de 60% au în 3/4 din cazuri boli hepatice cronice, iar 1/4 sindroame limfoproliferative (Gorevic şi colab., 1986; Bombardieri şi colab., 1986; Monti şi colab., 1986).

14.9.1. Patogeneza

Modalitatea apariţiei crioglobulinelor este controversată. Nivelul crioglobulinelor creşte secundar unui stimul neoplazic sau infecţios, dereprimării unor clone autoreactive normal interzise, scăderii capacităţii de clearence imunologic a macrofagelor sau combinaţiilor acestor mecanisme. Mecanismul *crioprecipitării ireversibile* nu este cunoscut. Patogeneza leziunilor este de natură vasculară şi determinată de hipervîscozitatea sanguină şi de activarea complementului seric. Creşterea vîscozităţii sanguine reduce progresiv fluxul vascular pînă la întreruperea lui totală, cu fenomene ischemice secundare. Crioglobulinele mixte cuplează şi activează complementul,

realizînd complexe imune cu ridicat potențial lezional. Examenul microscopic în imunofluorescență a evidențiat, la nivelul arteriolelor cutanate, pulmonare, renale etc., depozite granulare formate din IgM, IgG, C_{1q}, C_4, ADN dublucatenar, antigenul HBs, antigenul viral Epstein-Barr (Kohler și colab., 1974; Invernizzi, 1983). Analiza imunohistochimică a crioglobulinelor în LES a relevat concentrații ale ADN dublucatenar de 100 ori mai mari față de ser (Gonzales și colab., 1984). La bolnavii cu poliarterită nodoasă s-a constatat că crioglobulinele conțin cantități importante de antigen HBs (Levo și colab., 1977). Aceste observații, precum și asemănările morfologice dintre vasculita crioglobulinemică și vasculita din fenomenul Arthus sugerează că leziunile vasculare din crioglobulinemie sînt mediate de complexe imune.

Patogeneza leziunilor renale diferă după tipul de crioglobulinemie. În tipul I și II se remarcă trombi proteici rezultați din precipitarea intravasculară a imunoglobulinelor. În tipul III, leziunile renale sînt preponderent localizate glomerular, cu aspect de glomerulonefrită proliferativă difuză sau focală. Într-un număr redus de cazuri s-au descris excrescențe semilunare glomerulare (Tarantino și Ponticelli, 1982). Ocazional s-a observat glomerulopatie de tip membranoproliferativ și membranos (Kohler și colab., 1974; Brouet și colab., 1983). Leziunile glomerulare sînt provocate de complexe imune. Examenul microscopic în imunofluorescență a vizualizat subendotelial depozite granulare formate din IgM, IgG, C_{1q} și C_4 (Adam și colab., 1973; Gamble și Ruggles, 1978; Lightwoot, 1985). Examenul microscopoelectronic a relevat depozite dense, cu structură cristalină, localizate subendotelial și intramembranar (Franklin, 1980). Analiza imunohistochimică a eluatului glomerular a demonstrat prezența de IgM cu proprietăți de factor reumatoid, IgG, C_{1q}, C_4 și ADN nativ dublucatenar la bolnavii cu LES sau antigen HBs în poliarterita nodoasă cu antigen HBs prezent (Levo și colab., 1977; Roberts și Lewis, 1978; Gamble și Ruggles, 1978; Dammaco și colab., 1986). În perioadele active ale bolii, în ser se găsesc complexe imune circulante, iar nivelul C_{1q} și C_4 scade paralel cu evoluția afectării renale.

Ocazional s-au constatat leziuni *tubulo-interstițiale* secundare prezenței trombilor intracapilari și vasculitei capilarelor peritubulare (Lo Spalutto și colab., 1962; McCluskey, 1982). La bolnavii cu antigen HBs prezent s-au constatat importante leziuni vasculare ale arterelor interlobulare, cu necroză fibrinoidă parietală, extravazări de hematii și infiltrat inflamator limfoplasmocitar perivascular (Levo și colab., 1977; Kinkaid-Smith și Whitworth, 1987).

14.9.2. Tabloul clinic

În tipul I și II de crioglobulinemie, tabloul clinic este dominat de sindromul de hipervîscozitate sanguină : cefalee amețeli, tulburări de conștiență și vedere, dispnee, hemoragii cutanate și ale mucoaselor. În tipul III de crioglobulinemie, caracterizat prin formarea de complexe imune și activarea complementului, pe prim plan se găsește vasculita necrozantă sistemică,

cu determinări cutanate (purpură), articulare (artrită), pulmonare, miocardice, intestinale, renale, nervoase centrale și periferice (Brouet, 1983; Bombardieri și colab., 1986).

Majoritatea cazurilor au anemie. VSH este constant crescut, factorul reumatoid este prezent în 15—28% din cazuri. Nivelul C_{1q} și C_4 scade mai ales în cazurile cu afectare renală.

14.9.3. Diagnosticul de crioglobulinemie

Se stabilește prin demonstrarea crioglobulinelor în sînge în titru mai mare de 100 μg/ml. Tiparea criglobulinelor se face prin dublă imunodifuzie, ultracentrifugare analitică și imunoelectroforeză (Berceanu, Voiculescu și Gologan, 1988).

Afectarea *renală* ocupă un loc important în crioglobulinemii. Frecvența afectării renale în crioglobulinemia esențială mixtă este de 58% și crește în crioglobulinemiile secundare (Tarantino, 1982; Bombardieri, și colab., 1986). În cadrul glomerulopatiilor primitive, 10—12,5% dintre bolnavi au crioglobuline (Brouet și colab., 1974). Prezența crioglobulinelor în LES sau sclerodermie este corelată de unii autori cu evoluția severă a nefropatiei lupice sau sclerodermice. Principala cauză de deces în crioglobulinemia mixtă esențială este insuficiența renală cronică (Adam și colab., 1973).

Proteinuria este cel mai frecvent (65—80%) și precoce semn de afectare renală. În 10—15% din cazuri, sindromul nefrotic se constituie încă de la debutul bolii și anunță o evoluție defavorabilă (Franklin, 1980; Brouet și colab., 1983). Hematuria este prezentă în 50% din cazuri și HTA în 50—68%. Ocazional s-au semnalat insuficiență tubulară cu acidoză secundară (Lo Spalluto, 1962). În 10—15% din cazurile de crioglobulinemie mixtă esențială, evoluția este spre insuficiența renală, iar în 10% din cazuri se constată insuficiența renală rapid pregresivă (Tarantino și Boticelli, 1982).

14.9.4. Prognosticul crioglobulinemiilor

Este determinat de prezența afectării renale. Afectarea renală reduce la jumătate speranța de viață a bolnavilor, cu o durată medie de supraviețuire de 22 luni de la depistarea afectării renale (Franklin, 1980). HTA și insuficiența renală sînt factori de prognostic defavorabil.

14.9.5. Tratamentul crioglobulinemiilor

Urmăreşte suprimarea sintezei de criologlobuline, indepărtarea crioglobulinelor deja existente și contracararea inflamaţiei.

Suprimarea sintezei de crioglobuline se realizează prin tratamentul bolii de bază. În crioglobulinemiile esențiale se administrează prednison (1 mg/kg corp/zi, zilnic (doză de atac), timp de 3—4 săptămîni, asociat cu ciclofosfamidă 2—3 mg/kg corp/zi, zilnic, timp de 4—6 luni sau cu

clorambucil 4—6 mg/zi, zilnic, timp de 4—6 luni. Doza de prednison se scade progresiv cu 10% pe săptămînă şi, de la nivelul de 20 mg/zi, se administrează în zi alternă timp de 12—18 luni. Rezultatele terapeutice sînt modeste şi inferioare acelora obţinute în tratamentul crioglobulinemiilor secundare.

Îndepărtarea crioglobulinelor prin plasmaferază se practică la bolnavii cu sindrom de hiperviscozitate sau cu insuficienţă renală rapid progresivă (Evans şi colab., 1984). Întrucît rezultatele plasmaferazei sînt pasagere şi efectul de *rebound* energetic, concomitent se administrează imunosupresive.

Cazurile care asociază HTA sînt tratate cu inhibitori de angiotensinconvertază (captopril 75—150 mg/zi, zilnic, sau enalapril 10—20 mg/zi, zilnic) în asociere cu diuretice de ansă (furosemid 20—40 mg/zi). Bolnavii cu insuficienţă renală sînt dializaţi cronic pînă la asigurarea unui transplant renal.

14.10. *Sindromul nefrotic în poliartrita reumatoidă*

I. Romoşan, M. Voiculescu

În cursul poliartritei reumatoide apare deseori o afectare renală, estimată necropsic la 10 — 15% din cazuri (Gedda, 1955 ; Duthie şi colab., 1964), în timp ce clinico-biologic există o incidenţă mai mare, peste 50% (Glassock, 1981).

Semnele renale traduc afectarea în mod izolat sau asociat a diverselor structuri ale parenchimului renal. Unele leziuni renale pot fi constatate la bolnavii cu poliartrită reumatoidă în afara oricărui tratament medicamentos şi aparţin bolii de bază (Samuels şi colab., 1977 ; Honkanen şi colab., 1987), în timp ce altele sînt determinate de terapia aplicată (săruri de aur, D-penicilamină, diverse analgezice şi/sau antiinflamatoare nesteroidiene) sau de amiloidaza asociată. Existenţa unei entităţi ca atare, „nefropatia reumatoidă" (Baggenstoss şi Rosenberg, 1943), este în prezent contestată (Ramirez şi colab., 1981 ; Sellars şi colab., 1983 ; Cohen, 1984.

14.10.1. Patogeneză

Este, în parte, necunoscută, dar există argumente care susţin intervenţia unor factori genetici, care ar determina anumite particularităţi ale răspunsului imun faţă de unii stimuli antigenici exogeni, probabil de natură infecţioasă. Un argument în acest sens ar fi reprezentat de incidenţa crescută a antigenelor de histocompatibilitate HLA-DR_4, B_8 sau DRW3 la bolnavii care prezintă proteinurie (Stany şi colab., 1978).

14.10.2. Morfopatologie

Afectarea glomerulară în cursul poliartritei reumatoide este încadrabilă în diverse tipuri histologice : leziuni difuze minime, legate mai ales de terapie cu antiinflamatoare nesteroidiene (Namra, 1983), membranoase,

proliferative, cu hialinoză segmentară şi focală (Davis şi colab., 1979; Skrivars şi colab., 1979; Sellars şi colab., 1983; Helin şi colab., 1986). Cel mai frecvent sînt întîlnite însă leziunile de tip membranos ((Tornroth şi Skrifvars, 1974; Heaney şi colab., 1978; Hall, 1982). În plus, se constată deseori asocierea cu amiloidoza renală (Wegelius şi colab., 1979). În microscopie electronică, prezenţa de aur a fost demonstrată în citoplasma celulelor tubulare proximale şi a celulelor mezangiale, precum şi în celulele epiteliale glomerulare (Falk şi colab., 1979; Sellars, şi colab., 1983; Kingswood şi colab., 1984). Unii autori consideră drept specifică în această boală asocierea glomerulonefritei focal-segmentare cu proliferarea celulelor mezangiale şi leziuni vasculare de tipul artritei necrotizante (fig. 14.23).

Datele din i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă sugerează intervenţia unui mecanism imunologic umoral sau celular, datorat anomaliilor seroimunologice din poliartrita reumatoidă sau legat de un anumit control genetic, antigenele de histocompatibilitate HLA B_8, DRW 2,3 şi 4 şi B_{27} fiind mai frecvente în artrita reumatoidă (Stastny, 1978; Klouda şi colab., 1979; Wooley şi colab., 1980; Honkanen şi colab., 1987). S-au evidenţiat depozite mezangiale de IgG, IgM, C_3, C_4 şi C_{1q} sau în pereţii capilari, cu topografie subendotelială şi subepitalială, ca şi scăderea complementului seric (RAO şi colab. 1979; Allen şi colab., 1981; Scott şi colab., 1981; Schwartz şi colab., 1983; Kuznetsky şi colab., 1986). Se evidenţiază în plus, relativ frecvent, depozite de amiloid, incidenţa şi intensitatea depozitelor fiind de obicei în corelaţie cu severitatea şi durata poliartritei reumatoide (Wegelius şi colab., 1979; Westermarck şi colab., 1979). Se descriu frecvent proliferarea celulelor mezangiale şi endoteliale (Brun şi colab., 1964). Spaţiul mezangial apare lărgit Posternack şi colab., 1967; Aloman şi colab., 1974; Ting şi Wang, 1977; Sellars şi colab., 1983). Unii glomeruli pot prezenta leziuni de hipercelularitate segmentară şi necroză fibrinoidă (Heptinstall, 1983), cu îngroşări inegale ale unor anse capilare, cu aspect de *wire loop* (Kuznetski şi colab., 1986).

Morfopatogenetic există date sugestive pentru un efect toxic direct al terapiei cu aur sau acid osmic asupra permeabilităţii glomerulare (Nissila şi colab., 1978; Scrifvars, 1979) şi mai puţin pentru intervenţia unui mecanism imun, deşi în microscopia electronică s-au evidenţiat în unele cazuri depozite focale de imunoglobuline (IgG şi IgM), C_3 şi fibrină (Scrifvars, 1979; Sellars şi colab., 1983; Hordon şi colab., 1984). Alteori pot apare şi leziuni de arteriolită necrotizantă la nivelul arteriolelor mici şi mijlocii, care apar îngroşate cu focare de necroză fibrinoidă ale peretelui. Actual se consideră că glomerulonefrita necrotizantă reprezintă expresia glomerulară a vasculitei (Kuznetsky şi colab., 1986).

14.10.3. Tabloul clinico-biologic

G l o m e r u l o n e f r i t a m e m b r a n o a s ă apare mai rar, independent, fiind mai ales legată cu terapia cu săruri de aur (Glassock şi Cohen, 1981) sau D-penicilamină (Jeffe şi colab., 1968; Vaamonde şi Hunt, 1970; Silverberg şi colab., 1970; Bacon şi colab., 1976; Neild şi colab., 1979). Leziunile glomerulare par să fie produse printr-un mecanism patogenetic imun, cu depunere de complexe imune circulante în special la nivelul membranei bazale glomerulare şi mezangiului.

Clinico-biologic, glomerulonefrita membranoasă se traduce prin proteinurie, de obicei moderată şi izolată, însoţindu-se uneori de hematurie microscopică. Relativ frecvent (57,9% din cazuri) apare tabloul clinico-biologic complet al unui s i n d r o m n e f r o t i c , de obicei de tip impur (Honkanen şi colab., 1987). Funcţia renală este în general normală, fiind comparabilă cu cea a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă fără leziuni glomerulare şi/sau amiloidoză (Porter şi Bennett, 1981).

Evoluţia este variabilă, fiind de obicei favorabilă. Semnele de afectare renală apărute în cursul terapiei cu aur şi sindromul nefrotic pot regresa la cîteva luni după întreruperea tratamentului, cu toate că este cunoscută persistenţa aurului în rinichi chiar la peste 30 de ani după întreruperea tratamentului (Brun şi colab., 1965).

G l o m e r u l o n e f r i t a c u l e z i u n i m i n i m e a fost rareori observată la bolnavi cu poliartrită reumatoidă trataţi cu aur, D-penicilamină şi antiinflamatoare nesteroidiene (Hernich, 1983). Afectarea renală poate fi asimptomatică sau se poate traduce prin proteinurie izolată sau sindrom nefrotic (Friedman şi colab., 1980 ; Nanra, 1983).

G l o m e r u l o n e f r i t a p r o l i f e r a t i v ă f o c a l ă , s e g m e n t a r ă s a u d i f u z ă sînt de asemenea rar semnalate, manifestîndu-se clinic prin proteinurie sau sindrom nefrotic (Hayslett şi colab., 1968 ; Saloman şi colab., 1975 ; Friedman şi colab., 1980 ; Orjavick şi colab., 1981 ; Sellars şi colab., 1983). În mod cu totul excepţional poate apare şi proliferare extracapilară cu formare de semilune (Banfi şi colab., 1983).

G l o m e r u l o s c l e r o z a s e g m e n t a r ă ş i f o c a l ă se manifestă prin proteinurie sau SN asociate cu hematurie microscopică (Sellars şi colab., 1983).

Amiloidoza. Apariţia nefropatiei glomerulare amiloide se traduce prin proteinurie sau sindrom nefrotic. Se estimează că, în poliartrita reumatoidă, amiloidoza survine la 3 — 5% din pacienţi (Wegelius şi colab., 1979), deşi unele date indică o incidenţă de 20 — 60% din cazuri, cu posibilitatea evoluţiei spre insuficienţă renală terminală (Talal şi Fye, 1980). Infiltrarea amiloidă ar putea fi consecinţa procesului inflamator cronic al bolii de bază sau urmarea corticoterapiei (Pollack şi colab., 1962 ; Brun şi colab., 1965 ; Westermarck şi colab., 1979).

14.10.4. Tratamentul

Va trebui să ţină seama de faptul că o mare parte din suferinţele renale pot fi consecinţa terapiei medicamentoase, numeroase droguri administrate fiind potenţial nefrotoxice (Scott şi colab., 1981). În practică se recomandă ca toţi bolnavii cu poliartrită reumatoidă să fie controlaţi periodic pentru decelarea semnelor de suferinţă renală (Fauci şi colab. 1978). În cazul apariţiei unor anomalii renale se impune suspendarea medicaţiei cu risc (săruri de aur, D-penicilamină, analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene, acidul osmic adminstrat intrasinovial, ş.a.). În cazurile cu afectare glomerulară, corticosteroizii (metilprednisolonul) şi/sau imunosupresoarele (ciclofosfamida) pot da uneori rezultate satisfăcătoare (Fauci şi colab., 1979 ; Haris, 1981 ; Scott şi Bacon, 1984).

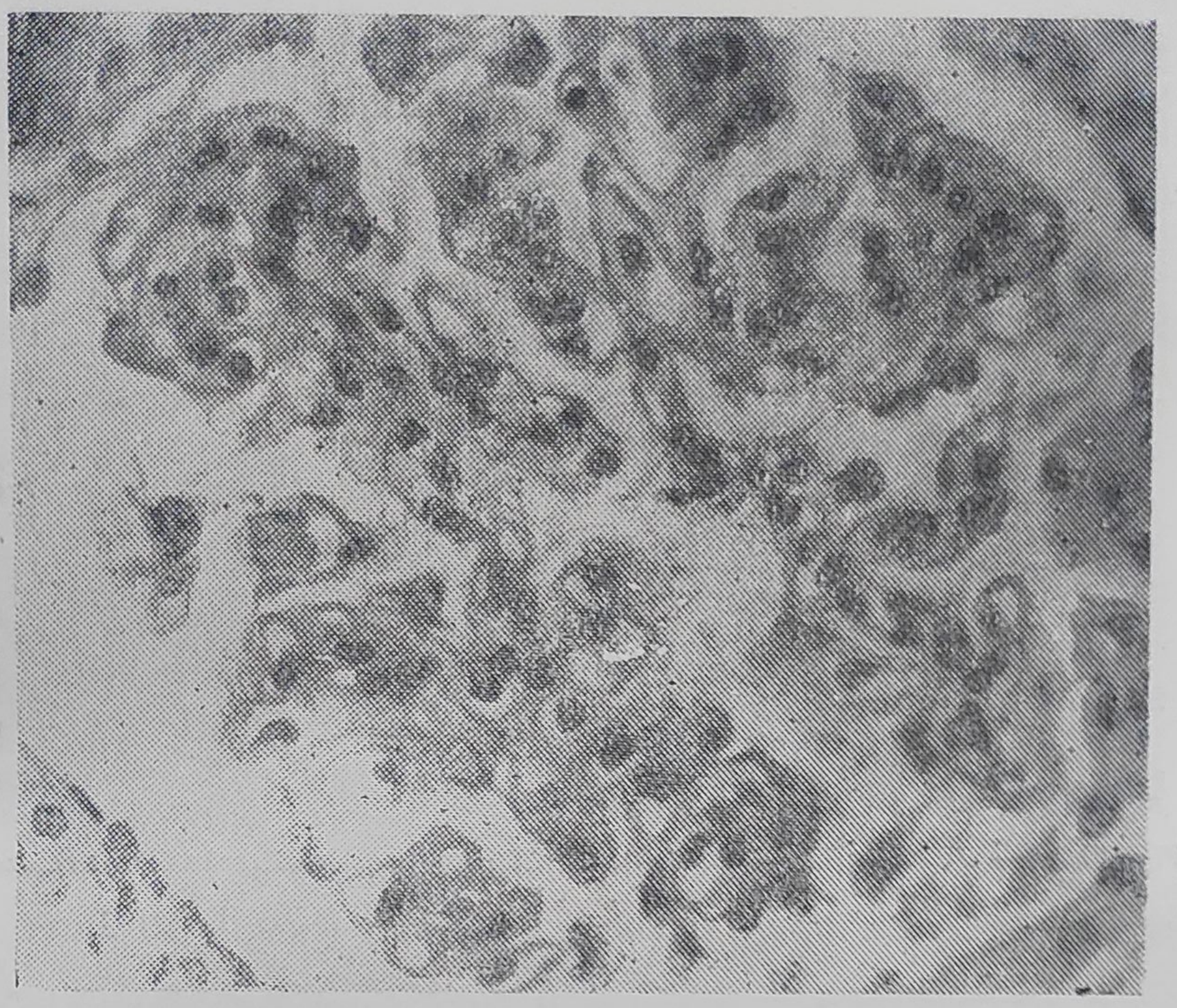


Fig. 14.23. — Poliartrită reumatoidă. Glomerulită proliferativ-membranoasă. Aspecte de *wire-loop*.

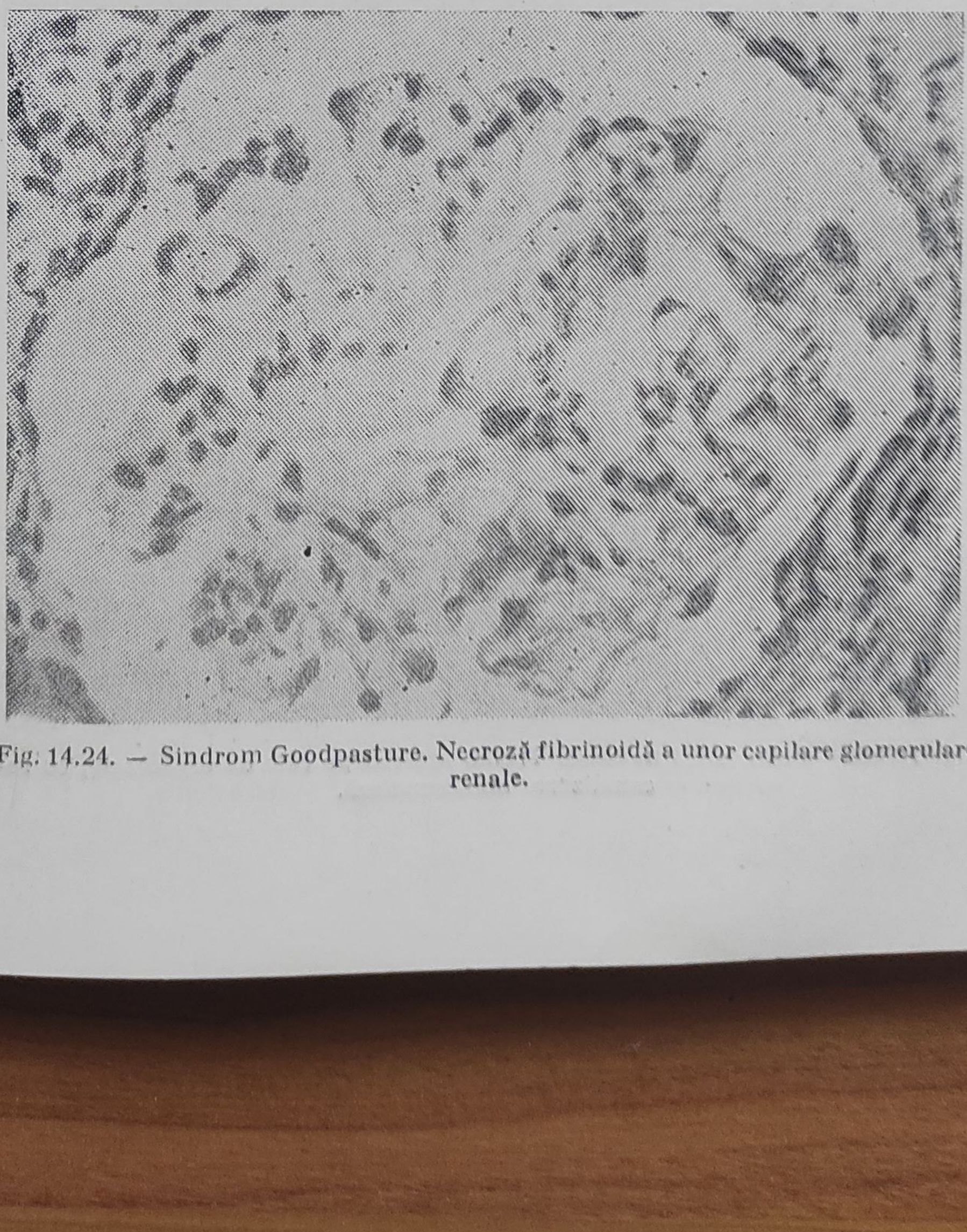


Fig. 14.24. — Sindrom Goodpasture. Necroză fibrinoidă a unor capilare glomerulare renale.

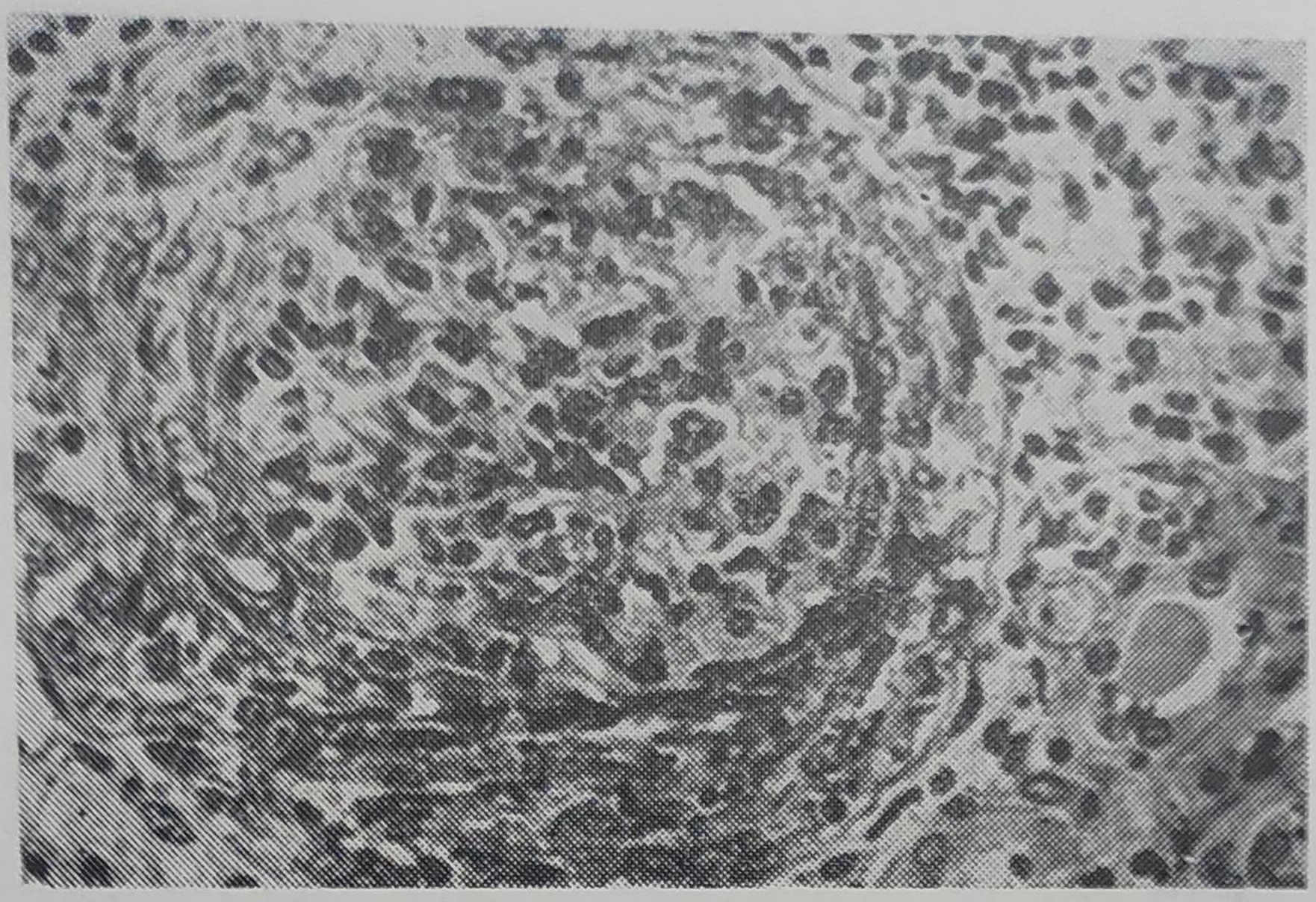


Fig. 14.25. — Poliarterită nodoasă. Glomerulită proliferativ-alterativă, cu necroze fibrinoide ale capilarelor.

Fig. 14.26. — Poliarterită nodoasă. Tromb arterial pe cale de organizare, cu recanalizare multicanulară.

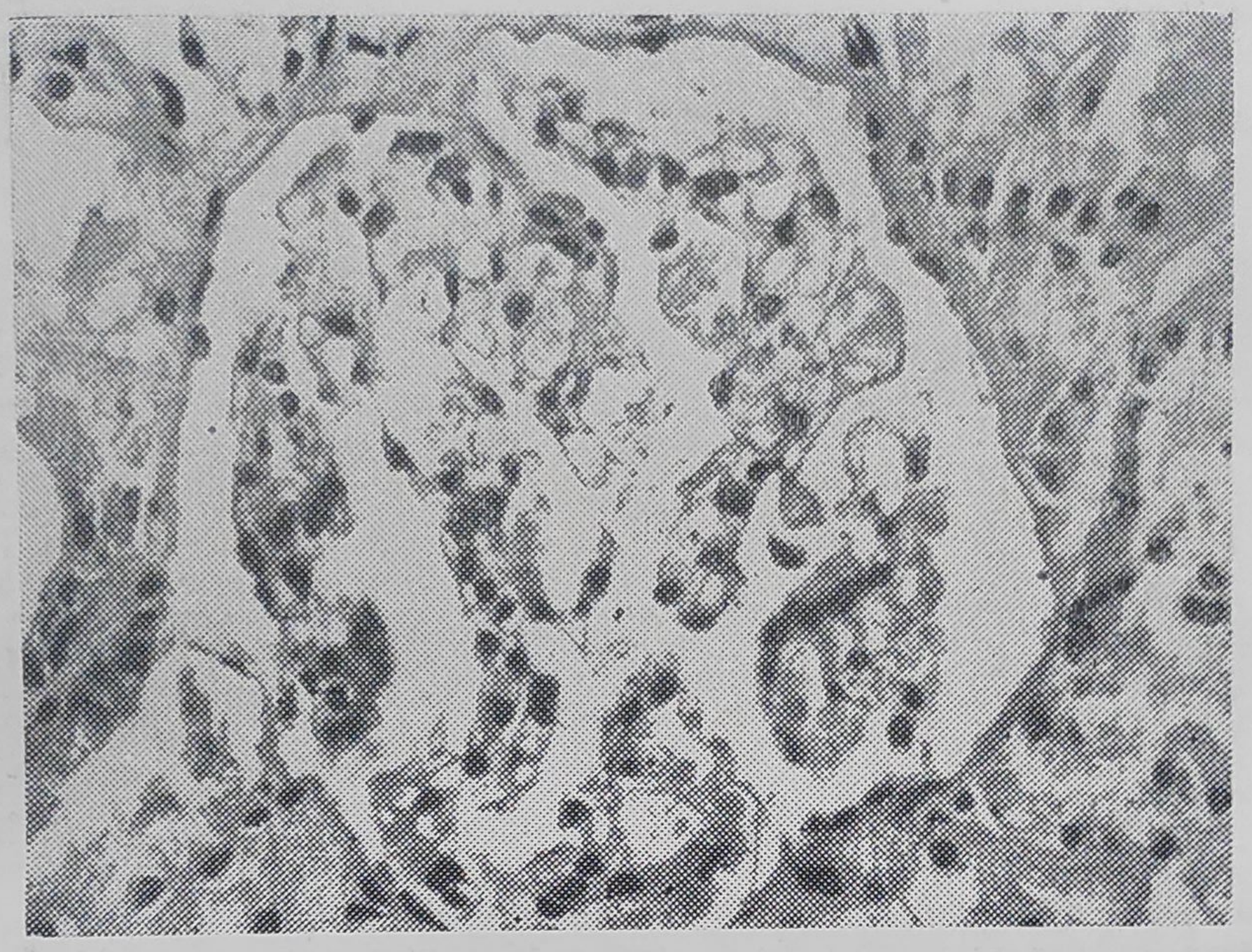


Fig. 14.27. — Rinichiul în eritemul multiform. Necroze segmentare ale capilarelor glomerulare.

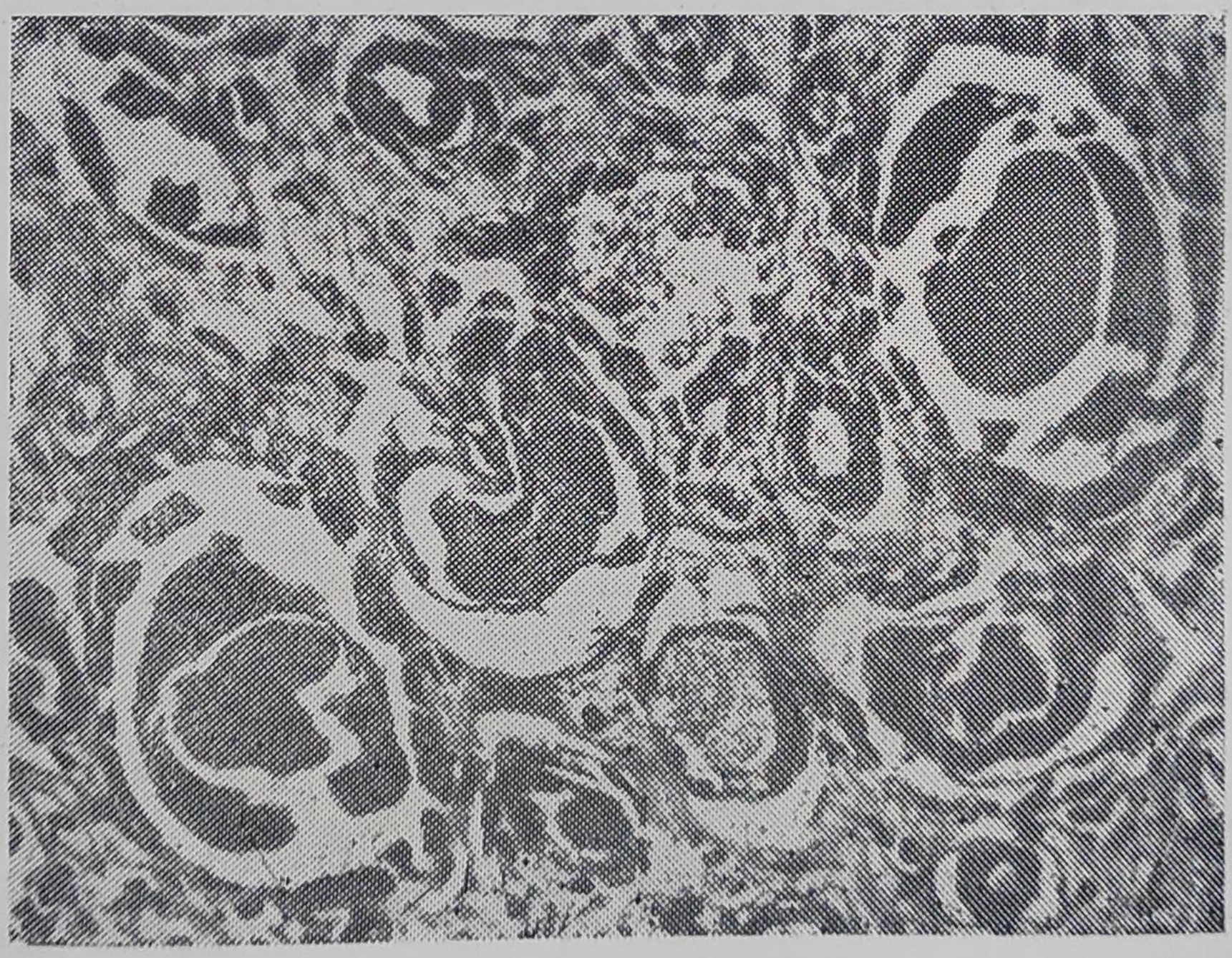


Fig. 14.28. — Mielom multiplu. Cilindri mielomatoşi.

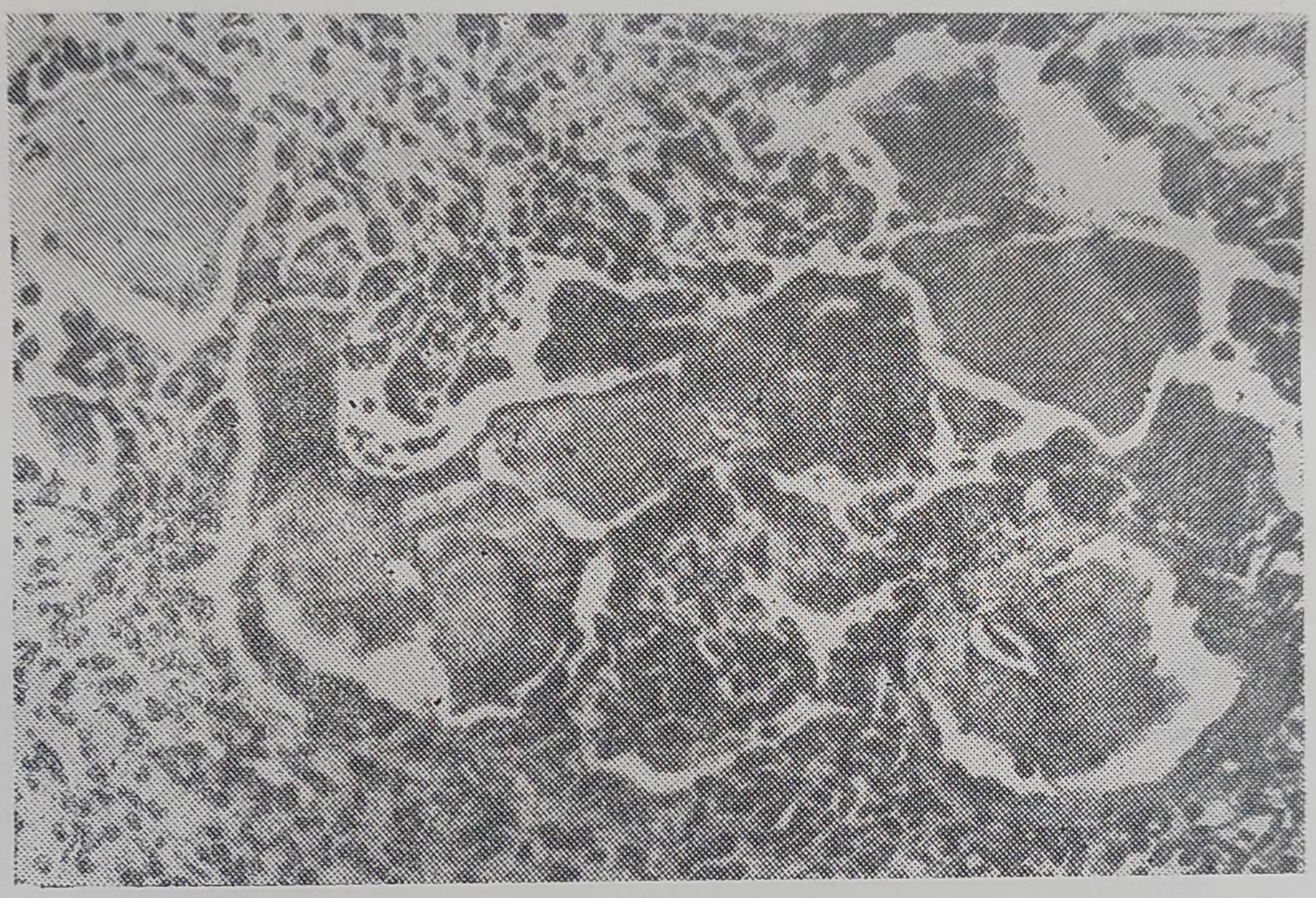


Fig. 14.29. — Mielom multiplu. Cilindri mielomatoși în tubii colectori renali, cu dilatarea acestora.

14.11. *Sindromul nefrotic în sindromul Goodpasture*

I. Romoşan, M. Voiculescu

În sindromul Goodpasture există o asociere caracteristică între o pneumopatie hemoptoică şi o glomerulonefrită produse prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară. Deşi nu reprezintă decît pînă la 5% din toate glomerulonefritele, afectarea este deosebit de gravă, ducînd la insuficienţă renală rapid progresivă şi moarte (Merill, 198 ; Glassock, 1984).

14.11.1. Etiopatogeneză

În timp ce patogeneza este relativ bine precizată, factorii etiologici rămîn în cea mai mare parte necunoscuţi. Acest sindrom are o bază imunologică, fiind probabil produs prin mai multe mecanisme imune (Schiffer şi colab., 1981). Astfel, unele infecţii virale sau agenţi chimici cum sînt hidrocarburile (Morel-Maroger, 1980) pot leza membrana bazală a capilarelor pulmoare, determinînd modificarea unui antigen sau ar expune noi situsuri antigenice mascate, care induc formarea de anticorpi (Scheinman şi Michael, 1981). Aceştia reacţionează atît cu membranele bazale ale pereţilor alveolari, cît şi cu membranele bazale capilare glomerulare (Polla şi colab., 1983).

O altă ipoteză consideră că rolul principal îl deţin alteraţiile membranei bazale a capilarelor glomerulare, care induc formarea de antigene şi ulterior apariţia de anticorpi anti-MBG, avînd o reacţie încrucişată cu membrana bazală a capilarelor pulmonare (Couser şi Salant, 1980). Anticorpii anti-MBG circulanţi aparţin în mod tipic clasei IgG (Wilson şi Dixon, 1974 ; Sissons şi colab., 1974). În ser s-au evidenţiat uneori anticorpi anti-MBG, mai ales în perioadele de activitate a bolii. Aceşti anticorpi pot produce boala în mod experimental şi au fost evidenţiaţi şi la om, prin precipitare în gel, eluţie, imunoflorescenţă şi hemaglutinare.

14.11.2. Morfopatologie

În stadiul de debut, leziunile glomerulare sînt segmentare şi focale, cu necroze fibrinoide ale unor anse capilare asociate cu hipercelularitate endotelio-mezangială şi epitelială. În evoluţie este interesată întreaga populaţie glomerulară, observîndu-se leziuni proliferative şi degenerativ-necrotice, cu dezintegrarea membranei bazale a capsulei Bowman. Glomerulita extracapilară cu semilune epiteliale reprezintă aspectul întîlnit la 80—90 % din glomeruli. În stadiul avansat, unii glomeruli prezintă hialinizări segmentare sau globale (fig. 14.24).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă , membrana bazală glomerulară prezintă în mod caracteristic depozite liniare constituite din IgG şi C_3 şi, mai rar, IgA (Wilson şi Dixon, 1973). În rare cazuri s-au evidenţiat depozite granulare (Klassen şi colab., 1974 ; Agodoa şi colab., 1976 ; Moorthy şi şi colab., 1976 Pasternack şi colab., 1976 ; Hamburger, 1981 ; Tomaszewski şi colab., 1983).

În microscopia electronică apare o creştere a densităţii electronice a membranei bazale, fără prezenţa de depozite.

14.11.3. Tabloul clinico-biologic

Afectarea renală în sindromul Goodpasture debutează prin hematurie microscopică, asociată în mod caracteristic cu prezenţa de cilindri hematici. Hematuria poate deveni severă o dată cu progresiunea bolii. Proteinuria, asociată uneori, este moderată sau de mică intensitate, dar poate deveni mai intensă în cursul evoluţiei bolii, ducînd însă rareori la instalarea unui sindrom nefrotic (Glassock, 1984). Hipertensiunea arterială este prezentă în 10—20% din cazuri, fiind de obicei uşoară sau moderată, dar se poate accentua, ca şi edemele, în cursul evoluţiei (Wilson şi Dixon, 1973).

Funcţia renală se alterează rapid, caracteristica bolii fiind insuficienţa renală rapid progresivă. Există însă şi cazuri cu funcţie renală relativ păstrată sau chiar normală (Hamburger, 1981).

14.11.4. Evoluţia

Este variabilă. În unele cazuri, boala devine rapid fatală în cîteva zile sau săptămîni prin hemoragie pulmonară, cu insuficienţă respiratorie asfixică, sau prin insuficienţă renală rapid progresivă. Pot surveni şi remisiuni, atît terapeutice, cît şi spontane, iar mortalitatea generală a scăzut în ultimele trei decenii de la 86 la 13% (Marcandoro şi Sobei, 1983).

14.11.5. Terapie

Aplicarea corsticosteroizilor, imunosupresoarelor, anticoagulantelor şi plasmaferezei, asociate cu tratamentul insuficienţei renale prin dializă şi transplantare renală, au ameliorat mult prognosticul bolii.

Corticoterapia se utilizează în doze mari, pe cale orală, dar mai ales în doze masive (*pulse-therapy*, 1 — 2 g pe zi, 2 —3 zile) de metilprednisolon pe cale i.v. Aplicarea acestei terapii poate produce ameliorări de durată în unele cazuri (Proskey şi colab., 1970; De Torrente şi colab., 1975; Simon şi Rosenberg, 1978). Efectul corticosteroizilor este însă mai puţin favorabil asupra glomerulopatiei rapid progresive (Proskey şi colab., 1970). Nici imunosupresoarele nu dau rezultate satisfăcătoare la cazurile unde histologic se constată semilune extensive, iar clinico-biologic insuficienţă renală.

Aplicarea anticoagulantelor pare justificată în cazurile cu proliferări extracapilare, formarea de semilune şi depuneri de fibrină. Recomandarea precoce şi intensivă a plasmaferazei pare să dea cele mai bune rezultate asupra deficitului funcţional renal, mai ales dacă este asociată cu imunosupresoare (azatioprină sau ciclofosfamidă, 2 mg/kg corp pe zi) şi

prednison (1 mg/kg corp pe zi) (Glassock, 1984). Ameliorarea leziunilor renale se observă în paralel cu scăderea concentraţiei serice a anticorpilor anti-MBG.

În stadiul uremic este necesară aplicarea dializei cronice şi/sau a transplantării renale. Riscul de recidivă al glomerulopatiei pe grefă este apreciat la 30%, însă este mai redus dacă se procedează întîi la binefrectomie sau dacă transplantarea se efectuează în afara perioadei de activitate a bolii, caracterizată printr-un titru foarte crescut de anticorpi circulanţi anti-MBG (Glassock, 1984).

14.12. *Sindromul nefrotic în poliarterita nodoasă*

I. Romoşan, O. Golea

Poliarterita nodoasă (boala Kussmaul-Maier) face parte din grupul vasculitelor sistemice, iar afectarea renală apare cu frecvenţă mare şi poate fi izolată sau asociată afectării altor organe (Fauci şi colab., 1978).

14,12.1. Patogenie

Intervine un mecanism de hipersensibilitate generală, în care are loc o reacţie imuno-alergică faţă de antigenele bacteriene (streptococ, rickettsii), virale (AgHBs), toxice (unele antibiotice, iod, tiouracil, metanfetamine) sau imunoseruri. S-a sugerat şi intervenţia complexelor imune în producerea leziunilor vasculare. Alteori, factorul declanşator aparent poate fi reprezentat de afecţiuni alergice, cum sînt astmul bronşic, rinita alergică sau urticaria (Rasenack şi Wunsch, 1974).

14.12.2. Morfopatologie

Poliarterita nodoasă se caracterizează histologic prin leziuni inflamatorii şi necrotizante ale arterelor de calibru mic şi mijlociu (arterită necrotizantă). Leziunile vasculare sînt multifocale şi se manifestă prin reacţii inflamatorii ale peretelui arterial, cu necroze fibrinoide şi tromboze obstructive. În evoluţie, modificările structurale duc la organizare nodulară fibroasă.

Leziunile glomerulare prezintă un caracter focal sau difuz. Aspectul cel mai obişnuit îl constituie necrozele fibrinoide intraglomerulare, care pot fi limitate la nivelul cîtorva anse capilare glomerulare. În apropierea focarelor de necroză se produce o proliferare a celulelor endocapilare şi extracapilare, cu formarea de semilune epiteliale. Membrana bazală glomerulară apare îngroşată prin depozite neregulate de fibrină în poziţie subendotelială. Alţi glomeruli pot prezenta zone de fibroză şi hialinizare (fig. 14.25 şi 14.26).

Prin imunofluorescenţă s-au pus în evidenţă, la nivelul glomerulilor, derivaţi ai fibrinogenului şi, inconstant, depozite de IgG, IgM şi C_3 (Wilson şi Dixon, 1973).

14.12.3. Tabloul clinico-biologic

Semnele principale ale nefropatiei din periarterita nodoasă sînt: hematuria inițială intensă, proteinuria moderată, leucocituria, cilindrii hialini și granuloși, edemele importante, asociate doar rareori cu s i n d r o m u l n e f r o t i c și hipertensiunea arterială (Walker, 1971).

Pentru diagnostic este deosebit de importantă asocierea semnelor de atingere renală cu manifestările sistemice de periarterită nodoasă și, în special, cu febră neexplicată de alte cauze („o nefropatie asociată cu febră și însoțită de scăderea în greutate ridică suspiciunea de periarterită nodoasă pînă la proba contrarie").

Semnele renale se pot încadra în diverse sindroame, cel mai frecvent întîlnindu-se s i n d r o m u l n e f r i t i c a c u t de tipul glomerulonefritei acute. Această glomerulonefrită este însă atipică datorită evoluției fulminante și dezvoltării rapide a unei insuficiențe renale care poate duce la moarte chiar în cursul fazei acute. Alteori, atipia constă în faptul că atingerea glomerulară se asociază cu semne particulare, cum sînt: lombalgia unilaterală mai severă, cu debut brusc, hematuria importantă (deseori macroscopică și prelungită), disuria și nicturia, lipsa inițială a hipertensiunii arteriale și a tendinței de vindecare, precum și asocierea cu semnele extrarenale caracteristice periarteritei nodoase (febră, tahicardie, dureri abdominale, mialgii, erupții sau noduli subcutanați).

Alte sindroame clinico-biologice ale nefropatiei din periarterita nodoasă sînt i n s u f i c i e n ț a r e n a l ă a c u t ă oligoanurică, observată mai ales cînd există leziuni necrotice întinse la nivelul glomerulilor, și i n s u f i c i e n ț a r e n a l ă c r o n i c ă asociată cu hipertensiune arterială severă, care se instalează mai ales în cazurile cu leziuni importante ale arterelor renale mijlocii și mici, ducînd la infarcte renale multiple.

S i n d r o m u l n e f r o t i c apare în cazuri mai rare și se caracterizează printr-o intensitate mai redusă a proteinuriei și protidemiei în raport cu importanța edemelor (Porwich, 1965).

Hipertensiunea arterială este frecvent întîlnită, deși poate să lipsească în fazele inițiale, dar crește progresiv în cursul evoluției, ajungînd severă sau malignă (Walker, 1971).

14.12.4. Evoluția naturală a bolii

Este caracterizată prin perioade de remisiune și recădere, (5 — 10% din cazuri vindecîndu-se aparent. Leziunile glomerulare și vasculare pot determina însă persistența hipertensiunii sau instalarea insuficienței renale cronice (Striker și colab., 1978). La mulți bolnavi însă, evoluția este nefavorabilă, ducînd la deces la cîteva zile prin insuficiență renală acută, sau în cîteva luni sau cîțiva ani prin insuficiență renală cronică. Se apreciază supraviețuirea la 5 ani în cazurile netratate ca fiind de 13% față de cazurie tratate, la care supraviețuirea este de 48% (Prohnert și Sheps, 1967).

14.12.5. Tratamentul

Se recomandă utilizarea corticoterapiei în doze mari (Prednison, 40—100 mg/24 ore), menținîndu-se doza de atac timp de mai multe săptămîni, chiar dacă răspunsul este favorabil. Scăderea prea rapidă a dozelor duce la recăderi, care sînt de obicei corticorezistente. În prezent se obțin rezultate bune prin doze masive de metil-prednisolon administrate parenteral (15 — 30 mg/kg corp/zi în 3 — 5 doze ; Donadio, 1984).

După tratamentul de atac, dozele vor fi reduse treptat, din lună în lună, doza de întreținere fiind continuată cel puțin un an sau chiar mai mult timp. În aceste cazuri se impune asocierea de diuretice și hipotensoare moderne. Se mai pot recomanda anticoagulante plachetare (Dipiridamol, Sulfinpirazonă) pentru prevenirea complicațiilor trombotice.

Uneori, drogurile imunosupresoare (Ciclofosfamida sau Azatioprina) pot avea efecte favorabile (Droz și colab., 1978 ; Fauci și colab., 1979).

La bolnavii prezentînd insuficiență renală rapid progresivă s-a aplicat recent o terapie complexă bazată pe asocierea plasmaferezei cu corticosteroizi și imunosupresoare, cu rezultate încurajatoare (Lockwood și colab., 1979 ; Donadio, 1984).

14.13. *Sindromul nefrotic în Sarcoidoză*

M. Voiculescu

Sarcoidoza este o granulomatoză de etiologie necunoscută, mai frecventă la tinerii adulți și caracterizată prin adenopatie hilară bilaterală, infiltrate pulmonare și leziuni cutanate sau oculare. Diagnosticul este confirmat de prezența granulomului epitelioid necazeos sau prin testul Kveim-Siltzbach pozitiv.

Frecvența afectării renale, determinată histologic, este de 10—25% (Gupta și colab., 1977 ; Mignon și colab., 1984). Principalele forme de afectare renală sînt : nefrocalcinoza și nefrolitiaza (15—50%), nefrita și fibroza interstițială, granulomatoza (14—20%) și glomerulonefrita (Sica 1980 ; Mc Cluskey, 1983 ; Mignon și colab., 1984 ; Glassock și colab., 1986 ; Singer și Evans, 1986).

Afectarea glomerulară este mai frecvent semnalată în forma acută de sarcoidoză, cu complexe imune circulante (Danielle și colab., 1978). Modificările histologice îmbracă aspectul de glomerulonefrită proliferativă focală sau difuză, membranoproliferativă și membranoasă (Sica, 1980 ; Glassock și colab., 1986). Ocazional s-au comunicat cazuri cu proliferare epitelială parietală sub formă de semilune (Tischer și McCoy, 1979). Examenul microscopic în imunofluorescență a demonstrat prezența unor depozite granulare mezangiale și subendoteliale, formate din IgG, IgM și C_3 (Sica, 1980). Cercetări de microscopie electronică au identificat, în aceleași zone, depozite dense (Danielle și colab., 1978).

Proteinuria este cea mai comună manifestare a glomerulopatiei din sarcoidoză. Ocazional s-a semnalat sindrom nefrotic (Tischer și My Coy, 1978 ; Glassock, 1989).

Prognosticul sarcoidozei este agravat de prezența sindromului nefrotic. Sindromul nefrotic constituie o indicație clară și necontroversată pentru corticoterapie în sarcoidoză.

14.14. *Sindromul nefrotic în unele boli cutanate*

I. Romoşan

În afara manifestărilor cutanate care pot surveni în asociere cu diverse boli renale bine precizate, se cunosc anumite afecţiuni dermatologice în care pot apare semne de afectare renală şi uneori sindrom nefrotic : psoriazisul, eritemul multiform, necroliza toxică epidermică, dermatita atopică, sindromul Gardner-Diamond, dermatita herpetiformă şi sindromul Stevens-Johnson, pemfigusul, sindromul Kimura ş.a.

14.14.1. Psoriazisul

Este o afecţiune cutanată cronică de etiologie neprecizată, caracterizată printr-o creştere considerabilă a ratei metabolismului celulelor epidermice. La unii bolnavi, psoriazisul poate coexista cu o formă atipică de poliartrită reumatioidă sau spondilită ankilozantă (Anderson şi Voorhees, 1978 ; Anderson, 1982).

Afectarea renală este rară, dar atunci cînd psoriazisul este asociat cu poliartrită sau spondilită severă poate surveni o amiloidoză renală. S-a mai observat uneori proteinurie şi s i n d r o m n e f r o t i c , iar histologic glomeruloscleroză focală (Glassock, 1984).

14.14.2. Eritemul multiform

Se caracterizează prin erupţii circumscrise care interesează pielea mîinilor, picioarelor, feţei, iar uneori mucoasele (bucală şi vaginală). Boala poate apare în legătură cu infecţii bacteriene, virale, fungice sau cu protozoare. Alteori reprezintă manifestarea cutanată a unor boli maligne sau de colagen, sau poate fi consecinţa unor reacţii alergice medicamentoase. Uneori însă cauza rămîne necunoscută.

Afectarea renală survine mai ales în cazurile determinate de o infecţie sau de o colagenoză. În majoritatea cazurilor, semnele renale sînt discrete şi constau în hematurie macro- sau microscopică, proteinurie sau s i n d r o m n e f r o t i c (Huff şi Weston, 1983). Histologic s-a constatat uneori o nefropatie glomerulară proliferativă (Krumlonski şi colab., 1974 ; Vickers şi Cronlin, 1977 ; Glassock, 1984) (fig. 14.27).

14.14.3. Necroliza epidermică acută

(epidermoliza toxică sau sindromul Lyell)

Este o afecţiune cutanată extrem de gravă, care survine ca o reacţie de hipersensibilizare medicamentoasă, toxic-bacteriană sau neoplazică şi se caracterizează printr-o erupţie brutală, eritemato-buloasă.

Afectarea renală survine la aproximativ 15% din cazuri şi este de obicei uşoară, traducîndu-se prin proteinurie sau hematurie. La 20% din cazuri s-a observat însă apariţia s i n d r o m u l u i n e f r o t i c şi/sau

a insuficienței renale, iar la biopsia renală s-au descris leziuni de glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă (Summerly și Ropeman, 1964; Krumlovsky și colab., 1974).

14.14.4. Dermatita atopică

Reprezintă o afecțiune exematoasă și intens pruriginoasă, care survine deseori la pacienții cu istoric de manifestări alergice.

Afectarea renală cel mai deseori constatată este sindromul nefrotic sensibil la corticoterapie. Examenul histopatologic evidențiază leziuni glomerulare minime, iar cercetarea antigenelor de histocompatibilitate arată o incidență crescută a HLA-B_{12} (Trompeter și colab., 1980). Atît dermatita, cît și sindromul nefrotic pot intra în remisiune prin administrarea unei diete lipsite de produse lactate, la cazurile unde există alergie la proteinele din lapte (Glassock, 1984).

14.14.5. Dermatita herpetiformă
(boala Düring-Brocq)

Este o dermatoză cu evoluție cronică și recidivantă, de etiologie necunoscută și patogeneză probabil imună (Thune și colab., 1979; Burne, 1980), manifestată prin placarde eritematoase, pruriginoase pe care se dezvoltă vezicule și bule. Boala se asociază deseori cu atrofia mucoasei intestinale (Brown și colab., 1971; Moorthy și colab., 1978). Leziunile cutanate se asociază cu boala celiacă (Brown și colab.) și o eozinofilie importantă. Imunofluorescența arată depozite de IgA și C_3 la joncțiunea dermo-epidermică și depuneri de fibrină în papile și derm (Gaboardi și colab., 1983).

Afectarea renală se prezintă sub diverse forme anatomo-clinice de nefropatie glomerulară. Din punct de vedere histologic s-au descris leziuni proliferative mezangiale, membranoase, leziuni minime și depuneri de IgA (De Coteau și colab., 1973; Moorthy și colab., 1978; Pape și colab., 1978; Davies și Davies 1979; Combs și Hazelring, 1980).

Tabloul clinico-biologic se caracterizează prin proteinurie și sindrom nefrotic asociat, de obicei, cu hematurie microscopică (De Coteau și colab., 1973; Gaboardi și colab., 1983). Evoluția sindromului nefrotic poate fi paralelă cu apariția leziunilor cutanate, care preced de regulă recăderile sindromului nefrotic. Pe de altă parte, se constată o relație între intoleranța glutenică, erupțiile cutanate și sindromul nefrotic. Hipertensiunea arterială este rareori prezentă (Moorthy și colab., 1978).

Este posibil să intervină în afectarea renală o predispoziție genetică de natură imunologică legată de antigenele de histocompatibilitate HLA-DW_3 și HLA-B_8 (Sandberg și colab., 1978; Davies și Davies, 1979; Lawley și colab., 1981).

Terapeutic, sindromul nefrotic poate prezenta remisiuni complete sub tratament cu corticosteroizi și după aplicarea unui regim dietetic lipsit de gluten (Sandberg și colab., 1977; Gaboardi și colab., 1983).

14.15. *Sindromul nefrotic în mielomul multiplu*

I. Romoşan, M. Voiculescu

Mielomul multiplu este o hemopatie limfoplasmocitară în cursul căreia manifestările renale sînt frecvente şi importante prin gravitatea lor, insuficienţa renală reprezentînd la bolnavii cu mielom a doua cauză de deces după infecţii. La autopsie, peste 50% din pacienţii mielomatoşi prezintă afectare renală (Martinez-Maldonado şi colab., 1971; Pasquali şi colab., 1987).

În mielomul multiplu pot surveni manifestări renale de o mare varietate anatomo-clinică, avînd o patogeneză diversă şi ducînd în peste 50% din cazuri, la insuficienţă renală (Martinez-Maldonado, 1971; Kyle, 1975; Pruzanscki, 1976; De Fronzo şi colab., 1978).

Afectarea renală survine de obicei după ce boala este deja diagnosticată şi deseori chiar după ce s-a aplicat tratamentul. Nefropatia poate însă reprezenta prima manifestare clinică a mielomului în 2/3 din cazuri (Pirani şi colab., 1983). În cazul în care mielomul debutează cu semne de insuficienţă renală, diagnosticul este sugerat de anemia mai severă decît ar corespunde gradului de insuficienţă renală, de hipercalcemie (neasociată obişnuit cu insuficienţa renală) şi de hiperproteinemie în ciuda prezenţei proteinuriei intense (Ganeval şi colab., 1977; Pozii şi colab., 1987).

14.15.1. Patogeneză

Depinde frecvent de însăşi componenta monoclonală sau de efectul toxic al proteinei Bence-Jones şi al lanţurilor uşoare produse în cantitate excesivă (Melcion şi colab., 1984; Fang, 1985). Lanţurile uşoare pot precipita în tubul proximal sau în tubul distal şi colector, adică în zonele de concentrare şi acidifiere a urinii (Beaufils şi Morel-Maroger, 1978). Alţi factori patogenetici sînt reprezentaţi de proteinuria Bence-Jones, hiperviscozitatea şi tulburările metabolice asociate bolii (Buisson şi colab., 1974; Pasquali şi colab., 1987).

14.15.2. Morfopatologie

L e z i u n i l e g l o m e r u l a r e sînt rare şi constau în îngroşarea difuză a mezangiului, printr-o creştere a matricii mezangiale şi a *laminei densa*, tumefierea şi vacuolizarea podocitelor, fuziunea proceselor podocitare, proliferarea celulelor endocapilare, microtrombi de fibrină sau depozite dense mezangiale (Pasquali şi colab., 1987). În interstiţiu se găsesc zone de edem, fibroză şi infiltrat limfoplasmocitar în aproximativ 10% din cazuri (Schubert şi colab., 1972). În plus, rinichiul poate fi sediul unor depuneri de amiloid în mezangiu, pereţii arterelor intrarenale, interstiţiu şi membrana bazală tubulară (fig. 14.28 şi 14.29).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă, cilindri endotubulari pot prezenta depuneri de IgG, fibrinogen şi albumină. La nivelul glomerulilor se pot întîlni depozite granulare difuze de C_3 în mezangiu (Pirani, 1983).

În microscopia electronică, membrana bazală glomerulară poate fi ușor îngroșată, cu depozite granulare osmiofile în membrana bazală și în mezangiu (Wilson și Dixon, 1974).

14.15.3. Tabloul clinico-biologic

Manifestările renale ale mielomului multiplu sînt variate (Schubert și colab., 1972 ; Walker și Solez, 1978 ; Cotran, 1981 ; Pirani, 1983 ; Cohen și colab., 1984).

Sînt frecvente nefropatia hipercalcemică (20—60%) și nefropatia hiperuricemică (50%), mai rar tromboza venei renale (6%) și, în mod excepţional, coagularea intravasculară diseminată (Cohen și colab., 1984).

Proteinuria este prezentă practic la toate cazurile și poate preceda apariţia primelor manifestări ale mielomului și semnele de insuficienţă renală. Proteinuria aparent izolată poate constitui un semn important atunci cînd este foarte crescută, dar neînsoţită de edeme sau de sindrom nefrotic biologic. De obicei depășește 3 — 4 g/24 ore și poate ajunge la 20 — 30 g/24 ore. Proteinuria masivă este mai frecventă în cazurile cu proteinurie Bence-Jones decît în cele cu IgG sau IgA. Analiza proteinuriei este de importanţă deosebită și poate evidenţia prezenţa de imunoglobuline monoclonale sau de lanţuri ușoare care pot fi asociate cu alte proteine plasmatice. Proteinuria „clasică" de tip Bence-Jones apare în 95% din cazuri și corespunde eliminării urinare al lanţurilor ușoare ale imunoglobulinei mielomatoase, care are o greutate moleculară mică (20 000—27 000) și traversează ușor pereții capilarelor glomerulare. Această proteinurie are caractere particulare de termosolubilitate (apare la 56° și dispare la 100°), dar acest caracter este inconstant. Electroforeza și imunoelectroforeza efectuate pe urina concentrată utilizînd și seruri imune monospecifice (antikappa și antilambda) permit precizarea tipului de proteinurie (Melcion și colab., 1984). Prezenţa, în cantităţi semnificative, de alte proteine plasmatice (albumină, globuline) se asociază de obicei cu sindrom nefrotic și sugerează depuneri glomerulare de amiloid sau alte tipuri anatomo-clinice de nefropatii glomerulare (Hill și colab., 1983).

Amiloidoza renală este o constatare frecventă în mielomul multiplu, avînd o incidenţă de 6—15% (Ooi și colab., 1972 Kyle și Bayrd, 1975; Morel-Maroger și colab., 1979). Această incidenţă relativ ridicată se presupune că ar fi legată în parte și de procesul de senescenţă (Limas și colab., 1973 ; Hill și colab., 1983). Amiloidoza renală la bolnavii cu mielom multiplu poate fi o constatare autopsică, dar de obicei se manifestă prin proteinurie și/sau sindrom nefrotic. Hipertensiunea arterială este rar întîlnită (Fang, 1985). Morfopatologic depunerile amiloide pot interesa atît glomerulii, cît și interstiţiul, tubii și vasele. Asocierea amiloidozei renale la pacienţii cu mielom reprezintă un factor de agravare a evoluţiei, care este marcată de progresiunea mai rapidă spre insuficienţă renală.

Insuficienţa renală cronică progresivă („rinichiul mielomatos") are drept substrat o nefropatie tubulo-interstiţială și reprezintă atingerea renală cea mai frecventă în cursul mielomului (Buisson și colab., 1974). La stabilirea iniţială a diagnosticului de mielom multiplu, 55% dintre pacienţi au azotemie, iar 20% au insuficienţă renală

severă, cu o creatininemie de peste 5 mg% (Kyle, 1975). Hipertensiunea arterială secundară este rareori asociată, iar edemele sînt importante numai dacă se instalează un sindrom nefrotic, care survine însă în mod excepţional.

Insuficienţa renală progresivă apare cu o frecvenţă variabilă în raport cu tipul mielomului multiplu. Insuficienţa renală este mai frecvent întîlnită la bolnavii care au proteinurie de tip Bence-Jones. Intensitatea retenţiei azotate în cursul insuficienţei renale progresive pare să fie corelată cu intensitatea proteinuriei Bence-Jones şi formarea intrarenală de cilindri (Rees şi Waugh, 1965). Evoluţia insuficienţei renale este variabilă dar 30—50% dintre pacienţi decedează în uremie la un interval de un an de la descoperirea insuficienţei renale (De Fronzo şi colab., 1984). Prognosticul este legat de severitatea leziunilor morfologice, dar mai ales de atrofia tubulară, depozitele hialine peritubulare şi fibroza interstiţială (Hill şi colab., 1983 ; Melcion şi colab., 1984 ; Pasquali şi colab., 1987).

14.15.4. Tratamentul

Tratamentul bolnavilor mielomatoşi cu afectare renală are drept obiectiv principal terapia antineoplazică, bazată pe utilizarea diverselor droguri (melphalan, ciclofosfamidă, prednison ş.a.) în diverse combinaţii (Pirani şi colab., 1983 ; Pozzi şi colab., 1987).

Datorită evoluţiei severe şi a riscului de progresiune spre insuficienţă renală, o importanţă deosebită o are tratamentul preventiv şi specific al complicaţiilor renale ale mielomului. În acest sens se recomandă (Cohen şi colab., 1984) asigurarea permanentă a echilibrului hidro-electrolitic, controlul periodic al ureei şi creatininei serice, electroforezei, vîscozităţii sanguine, calciului şi acidului uric seric, evitarea investigaţiilor care necesită administrarea unor substanţe de contrast şi mai ales a acelora care implică o deshidratare prealabilă, deoarece există riscul de instalare a unei insuficienţe renale acute ; la bolnavii trecuţi de 50 de ani este indicat ca înainte de efectuarea unei eventuale urografii să se cerceteze eventuala prezenţă a proteinei Bence-Jones, deoarece uneori mielomul nu este cunoscut.

În caz de hipervîscozitate manifestă (modificări oculare, vene dilatate, hemoragii, scăderea acuităţii vizuale, surditate, sindrom labirintic, hipotensiune ortostatică, hipovolemie, manifestări hemoragice) s-a indicat plasmafereza, care se poate repeta în cazurile severe de 6—8 ori pe zi (Cohen şi Rundles, 1975).

În caz de insuficienţă renală cronică se va recomanda tratament simptomatic, iar în stadiul uremic — dializă cronică şi/sau transplantarea renală (Cosio şi colab., 1981).

14.16. *Sindromul nefrotic în macroglobulinemia Waldenström*

I. Romoşan, O. Golea

Afectarea renală în boală Waldenström este relativ frecventă, poate reprezenta uneori elementul revelator al bolii şi se caracterizează prin depozite hialine intercapilare care uneori pot forma trombi de dimensiuni mari (Pirani şi colab., 1983).

14.16.1. Patogenie

Alterațiile renale pot avea mecanisme multiple : infiltrația parenchimului renal cu celule limfocitoide, sindromul de hipervîscozitate, depunerea de amiloid și glomerulonefrita mediată imunologic (Baez-Diaz și Martinez-Maldonado, 1984).

14.16.2. Morfopatologie

Leziunile sînt predominant glomerulare. Un aspect caracteristic îl constituie prezența de trombi hialini intracapilari, eozinofili, de tip fibrinoid, formați din IgM și depozite omogene de proteine situate pe versantul intern al membranei bazale capilare. Uneori depozitele sînt multiple și voluminoase și pot obstrua lumenul capilar. Organizarea depozitelor obliterante este asociată cu îngroșarea și dedublarea membranelor bazale capilare, precum și cu proliferarea, îngroșarea sau chiar scleroza mezangială (Morel-Maroger și colab., 1970).

În i m u n o f l u o r e s c e n ț ă , depozitele glomerulare mezangiale și subendoteliale sînt constituite din IgM și proteine, fără depuneri de C_3 (Morel-Maroger și Veroust, 1974).

Modificările din m i c r o s c o p i a e l e c t r o n i c ă corespund în general celor din microscopia optică. Trombii hialini sînt denși și omogeni. Pot apare de asemenea depozite dense subepitelial și intraendotelial.

14.16.3. Tabloul clinico-biologic

La examenul fizic se pot uneori palpa rinichii măriți de volum (Grossman și colab., 1977). Proteinuria este prezentă în 30% din cazuri (Pirani și colab., 1983), dar este de regulă de mică intensitate (Michon și colab., 1959; Larcan și colab., 1962). În unele cazuri, proteinuria este legată de excreția de proteină Bence-Jones și de IgM. Rareori se poate dezvolta un s i n d r o m n e f r o t i c, de obicei la pacienții care au și amiloidoză, fiind prezentă la 10—15% din pacienți (Zlotnick și Rosenman, 1975). Sindromul nefrotic se poate asocia uneori cu hematurie și leucociturie și mai rareori cu insuficiență renală (Mackenzie și Fundenberg, 1972).

14.16.4. Tratamentul

Cel de elecție este reprezentat de administrarea de Clorambucil în doze uzuale de 0,1 mg/kg corp/zi. În caz de insuficiență renală cronică se recomandă reducerea dozelor la jumătate. Se mai pot utiliza, cu unele rezultate, Melfalanul sau Ciclofosfamida (Brouet, 1979).

II. BOLI INFECȚIOASE

II a. BACTERIENE

14.17. *Sindromul nefrotic în glomerulonefrita acută poststreptococică*

I. Romoșan

Glomerulonefrita acută poststreptococică (GNAPS) este una din puținele nefropatii glomerulare cu entitate anatomo-clinică bine precizată. Apare predominant la copii între 3 și 10 ani și la adolescenți (Royer și colab., 1967), dar poate surveni la orice vîrstă, chiar la bătrîni, fiind de două ori mai frecventă la bărbați decît la femei (Meadow, 1975).

GNA se caracterizează prin prezența unui s i n d r o m n e f r i t i c a c u t (hematurie și proteinurie, frecvent asociate cu edeme, hipertensiune, oligurie și reducerea filtrației glomerulare), care debutează după un i n t e r v a l l i b e r de la o infecție premergătoare (7 — 20 zile). De cele mai multe ori, este vorba de o angină streptococică, alteori de o amigdalită acută pultacee sau de o rinofaringită (Dowson și Hammond, 1979). În 20% din cazuri, infecția este de tip gripal, scarlatină sau infecții cu altă localizare : otite, sinuzite, pneumonii, osteomielită, precum și infecții cutanate (erizipel sau alte infecții dermoepidermice) (Dillon, 1970; Rodriguez-Iturbe și colab., 1976), furuncul, granuloame dentare, abces pulmonar (Danovitsch și colab., 1979) ș.a.

S i n d r o m u l n e f r o t i c este o manifestare în general rară a glomerulonefritei acute poststreptococice. Atunci cînd apare, afectează de obicei vîrstnicii, iar prognosticul este de obicei rezervat. Au fost descrise însă în Africa (Uganda și Zimbabwe) de Wing și Seggie (cit. Seggie și Adu, 1980) și cazuri apărute la copii și tineri, care au prezentat leziuni de glomeruloscleroză și au evoluat în 6—12 luni spre insuficiență renală terminală.

14.17.1. Etiologie

Este bine dovedit că etiologia streptococică se poate evidenția în 72 — 91,9% din cazurile cu GNA (McCluskey și Baldwin, 1963; Royer și colab., 1967; Travis și colab., 1973; Lien și colab., 1979; Gallo și Emancipator, 1983). S-a stabilit că streptococul beta-hemolitic din grupul A, și mai ales tipurile 1, 3, 4, 12, 18, 25 și 59, sînt nefritogene în majoritatea cazurilor. Mai rareori pot fi implicați etiologic stafilococul, pneumococul, meningococul, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella typhy*, *Shigella*, *Yersinia*, Brucella, *Leptospira*, *Micoplasma pneumoniae* și *Rickettsia* (Levy,

1988). *Cauzele favorizante* ale bolii sînt reprezentate de : vîrsta mai mică (copii și tineri), sexul masculin, frigul, umezeala și surmenajul fizic și psihic.

14.17.2. Patogeneză

Numeroase date anatomo-clinice și serologice sugerează că GNAPS are un mecanism patogenetic imun, boala fiind produsă prin complexe imune circulante care se fixează la nivelul glomerulilor (Couser, 1981 ; Cameron, 1982 ; Cameron și Clark, 1982 ; Mathews și Carvallo, 1982 ; Mezzano și colab., 1986). Există numeroase argumente în sprijinul naturii imunologice a GNA, dar natura precisă a sistemului antigen-anticorp care intervine în această afecțiune rămîne încă neclarificată (Large și colab., 1976 ; Villarreal și colab., 1979 ; Vogt și colab., 1983).

Dintre argumentele aduse, cele mai importante sînt :

— *tipul de latență* între infecția streptococică și debutul GNAPS, care corespunde perioadei de imunizare și momentului cînd se formează complexe imune Ag-Ac (McCluskey și colab., 1978 ; Levy, 1988) ;

— *producerea experimentală* a unor tipuri de GNA prin antigeni cationici (Vogt și colab., 1983) și complexe imune foarte asemănătoare cu cele din GNAPS umană (Couser și Salant, 1980) ;

— *pierderea sau depleția de acid sialic* produsă de neuroaminidaza streptococică, responsabile de reactivitatea anti-imunoglobulinică crescută din GNAPS experimentală și umană (McIntosh și colab., 1978 ; Rodriguez-Iturbe, 1984 ; Rodriguez-Iturbe și colab., 1980, 1981 ; Asami și colab., 1985 ; Mosquera și Rodriguez-Iturbe, 1986) ;

— *localizarea glomerulară de endostreptozină* (ESS), un agent proteic citoplasmic al streptococilor, considerat de unii drept agent cauzal al GNAPS (Ahmed și colab., 1979 ; Villarreal și colab., 1979 ; Lange și colab., 1983) ;

— *evidențierea prezenței de imunoglobuline și complement* la nivelul capilarelor glomerulare, pe membrana bazală și în mezangiu (Michel și colab., 1966) ;

— *scăderea concentrației complementului seric* (Lange și colab., 1983) ;

— *evidențierea de crioglobuline și complexe imune dispuse „granular"*, conținînd IgG și C_3 (Rodriguez-Iturbe și colab., 1980).

14.17.3. Morfopatologie

Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică se caracterizează printr-o inflamație acută a tuturor glomerulilor renali, leziunile fiind aproximativ de același tip și de aceeași intensitate. Microscopic, modificările sînt predominant glomerulare. Glomerulii sînt tumefiați, prezentînd creșterea marcată a numărului de celule la nivelul ghemului capilar. Hipercelularitatea este realizată de proliferarea celulelor endoteliomeuzangiale și de infiltratul de poliomorfonucleare.

Stadiul cel mai precoce este dominat de infiltratul leucocitar (stadiul exudativ). După aproximativ trei săptămîni de la debutul

clinic, infiltratul leucocitar scade în intensitate, populația celulară fiind dominată de proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale (s t a d i u l p r o l i f e r a t i v) (Herdson, 1973).

După caracterul dominant al reacțiilor inflamatorii, la nivelul glomerulilor se descriu trei forme histologice de glomerulonefrite acute : exudativă, proliferativ-exudativă și proliferativ-mezangială (Gallo și Emancipator, 1983 ; Sorger și colab., 1982 ; 1983 ; 1986 ; 1987).

a) GNA e x u d a t i v ă . Aspectul dominant îl constituie infiltratul cu polimorfonucleare și monocite de la nivelul glomerulilor. Proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale este de obicei discretă. Spațiul mezangial este lărgit prin exudatul inflamator, fără creșterea matricei mezangiale. În cazurile severe se pot asocia necroze de anse capilare, leziuni trombotice cu depozite de fibrină subendoteliale sau în spațiul de filtrare și proliferarea celulelor extracapilare, marcînd trecerea către o glomerulonefrită rapid progresivă.

b) GNA p r o l i f e r a t i v-e x u d a t i v ă . Histologic apar leziuni asociate, de tip exudativ și proliferativ. Spațiul mezangial este lărgit, edemațiat, populat cu leucocite și proliferare mezangială.

c) GNA p r o l i f e r a t i v ă . Se caracterizează prin proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale. Proliferarea interesează predominant zona centrolobulară, cu accentuarea desenului lobular. Membrana bazală a capilarelor glomerulare este în general de grosime normală (Gallo și Emancipator, 1983).

În i m u n o f l u o r e s c e n ț ă , în stadiul exudativ, se observă depozite fine de tip granular de C_3 și, mai rar, IgG, IgM, IgA, localizate de-a lungul membranei bazale și în mezangiu. Aceste depozite corespund în microscopie electronică *humps*-urilor. Depozitele granulare dispar o dată cu rezoluția depozitelor în cursul procesului de vindecare (Wilson și Dixon, 1974).

În m i c r o s c o p i e e l e c t r o n i c ă, modificările glomerulare sînt marcate în stadiul exudativ de infiltratul de polimorfonucleare din lumenul capilar, mai accentuat în vecinătatea depozitelor osmiofile subendoteliale. În afara polimorfonuclearelor se remarcă infiltrate monocitare, care contribuie la lărgirea spațiului mezangial (Gallo și Emancipator 1983). Celulele endoteliale sînt tumefiate, determinînd obliterări parțiale ale lumenului capilar. În stadiul proliferativ, celulele mezangiale sînt proliferate și hipertrofiate, ducînd la lărgirea spațiului mezangial. Podocitele sînt edemațiate și hipertrofiate. Un aspect caracteristic îl constituie depozitele electronodense protuberanțiale (*humps*) situate subepitelial, fiind apropiate de citoplasma podocitelor. *Humps*-urile apar mai frecvent la copil și mai ales la 2—4 săptămîni de la debutul bolii. Depozitele protuberanțiale au o mare tendință de rezoluție și dispar în aproximativ 6 săptămîni de la debutul fazei acute. S-a sugerat că *humps*-urile ar conține complexe antigen-anticorp, fibrină și derivați ai fibrinogenului (Wilson și Dixon, 1973). La cazurile cu sindrom nefrotic se constată, în plus, coalescența proceselor podocitare.

În afara celor trei tipuri morfopatologice de GNA descrise în microscopia optică, se mai recunoaște, pe baza modificărilor ultrastructurale,

un al patrulea tip („în ghirlandă"), în care depozitele subepiteliale devin confluente și conțin imunoglobuline și C_3 (Sorger și colab., 1982, 1983, 1986, 1987).

14.17.4. Tabloul clinico-biologic

Debutul sindromului nefritic acut care caracterizează GNA este rareori acut sau brutal cu semne generale (febră, frisoane, astenie, cefalee, anorexie, grețuri, vărsături) și semne renale (lombalgii, oligurie, urini închise la culoare). Frecvent, debutul GNA este progresiv sau insidios, cu cefalee, astenie, anorexie, dureri lombare, urini închise și edeme palpebrale (Sanjad și colab., 1977; Dowson, 1982). Alteori, boala este descoperită în mod întîmplător.

Aspectul clinic în perioada de stare se caracterizează prin prezența edemelor, hipertensiunii arteriale, oliguriei, hematuriei și proteinuriei.

Oliguria este frecventă, diureza fiind de 500—900 ml/zi. Alteori, diureza este normală sau se instalează oligoanurie. În patogeneza oliguriei intervin: existența exudatului în spațiul de filtrare (Dodge și colab., 1968), scăderea filtrației glomerulare și retenția renală de sodiu și apă. Aspectul urinii este închis la culoare și brun, sugerînd existența hematuriei. Densitatea urinară este normală sau crescută (1015—1020), iar osmolalitatea peste 300 mOsm/l. Rareori se constată hipostenurie în faza inițială sau în cursul evoluției. Sodiul urinar este scăzut (sub 25 mEq/l), iar concentrația ureei urinare este de obicei crescută (McCluskey și Baldwin, 1963).

Proteinuria este prezentă practic la toți bolnavii, este neselectivă, de intensitate medie (2—5 g/24 ore) și rareori masivă (10—12 g), ducînd la instalarea unui sindrom nefrotic. Alteori proteinuria este în urme sau lipsește. Intensitatea proteinuriei nu este paralelă cu gravitatea GNA. Proteinuria are caracter persistent, avînd o durată de cîteva săptămîni sau luni (Jenning și Earle, 1961; Dodge și colab., 1972).

Hematuria lipsește rareori; este considerată un semn caracteristic GNA și are intensitate variabilă. Hematuria poate fi macroscopică în 30% din cazuri, constituind un semn inițial a bolii și durează de obicei cîteva zile. Alteori este microscopică, de cîteva zeci sau sute de mii de hematii pe minut. Hematuria persistă de obicei cîteva săptămîni sau, mai rar, cîteva luni (Sanjad și colab., 1977; Dowson, 1982; Whitley și colab., 1984).

Cilindruria se manifestă prin apariția în sedimentul urinar a cilindrilor hematici, care arată originea glomerulară a hematuriei. Se mai pot evidenția cilindri hialini și granuloși, care atestă o atingere tubulară asociată (McCluskey și Baldwin, 1963).

Leucocituria este relativ frecventă în stadiul acut, dar de obicei numărul hematiilor depășește pe cel al leucocitelor.

Hipertensiunea arterială (HTA) este practic constantă în cursul GNA poststreptococice (70—90%). Creșterea valorilor tensionale este de obicei moderată, pînă la 160—180/90—115 mmHg. La pacienți sub 20 de ani, chiar valori de 125/90 trebuie considerate patolo-

gice (Dodge și colab., 1972 ; Travis și colab., 1973). HTA poate însă lipsi chiar în unele forme grave. Patogenetic, întervine în primul rînd retenția de Na^+ și apă, care duce la hipervolemie prin creșterea volumului intravascular și/sau extracelular. Mai intervin în plus : arterioloconstricția de cauză umorală, prin modificarea reactivității presoreceptorilor, mecanismul renină-angiotensină-aldosteron, precum și deficitul de factori renali vasodilatatori (prostaglandina $A_1 = PGA_1$).

Debutul HTA este precoce, unori constituind primul semn al afecțiunii. Alteori apare mai lent, în cursul evoluției. Valorile tensionale variază deseori de la o zi la alta. De obicei, HTA se normalizează mai rapid decît alte semne renale, în decurs de cîteva zile sau în 2—3 săptămîni.

Edemele pot reprezenta uneori primul semn clinic al GNA, fiind prezente în majoritatea cazurilor (75—80%), și se instalează rapid sau progresiv. Debutează și predomină la față, palpebral și periorbitar, iar uneori maleolar sau tibial. (Jennings și Earle, 1961 ; Dodge și colab., 1972 ; Trauis și colab., 1973). Intensitatea edemului este în funcție de aportul sodat. Edemele sînt rareori importante sau masive, de tip „renal" (alb, moale, nedureros, cu godeu profund) și sînt mai accentuate în cursul dimineții, diminuînd în ortostatism prelungit. În urmărirea evoluției edemelor este importantă observarea aspectului lor clinic, controlul curbei ponderale și al volumului diurezei zilnice.

Mecanismul patogenetic al apariției edemului este complex. În primul rînd intervine scăderea eliminării renale de sodiu și apă, prin reducerea suprafeței totale de filtrare și scăderea filtrației glomerulare, avînd drept consecință diminuarea cantității de sodiu filtrat. Intervine în plus dezechilibrul glomerulo-tubular creat de reabsorbția aproape în totalitate a sodiului filtrat, precum și a apei, epiteliul tubular fiind intact. Consecința este oliguria, cu urini concentrate, dar cu conținut în sodiu mult scăzut și retenție de apă și sodiu, cu apariția edemelor. În apariția edemelor mai sînt implicați și factori extrarenali, cum sînt sistemul renină-angiotensină-aldosteron, creșterea permeabilității capilare generale și scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei.

Deficitul funcției renale este prezent în mod caracteristic, chiar dacă azotemia e normală. Tulburările funcționale renale sînt în general reversibile. Filtrația glomerulară (FG) este diminuată, ajungîndu-se uneori la un clearence la creatinină de 40—80 ml/min. Valorile cele mai scăzute ale filtrației glomerulare se constată după 3—4 săptămîni de evoluție a GNA, datorită procesului inflamator glomerular, modificărilor proliferative și exudative care duc la obstrucția lumenului capilar, tumefierii celulelor endoteliale și îngroșării membranei bazale, precum și tulburărilor hemodinamice reprezentate de creșterea rezistenței arteriolei aferente, cu scăderea presiunii de filtrație (Kusher și colab., 1961). De regulă, filtrația glomerulară, ureea și creatinina serică, în cazul în care sînt crescute, se normalizează după trecerea perioadei acute de boală (Sorger, 1986 ; Sorger și colab., 1987).

Biologic : V S H este accelerată, mai ales în faza inițială, dar ulterior se normalizează. Leucocitele sînt normale sau crescute, cu polinucleoză, iar uneori cu limfocitoză și eozinofilie. Numărul de hematii este scăzut, prin „diluție" în perioada de eliminare a edemelor, sau, mai

rar, datorită infecţiei de focar. Trombocitele pot fi scăzute datorită fenomenelor alergice concomitente sau ca expresie a coagulării intravasculare în formele oligoanurice, iar fibrinogenul este crescut. Proteinele serice totale sînt normale sau uşor scăzute, probabil datorită hemodiluţiei, iar tabloul electroforetic prezintă modificări de tip inflamator acut (hipoalbuminemie în 2/3 din cazuri şi creşterea globulinelor alfa-1, alfa-2 şi gamma). Mai rar apar modificări de tipul sindromului nefrotic (scăderea albuminelor şi creşterea alfa-2-globulinelor). Lipidele sînt de obicei în limite normale sau uşor crescute în formele cu sindrom nefrotic.

Identificarea prin izolarea directă a streptococului în exudatul faringian arată de obicei prezenţa streptococului beta-hemolitic din grupa A, mai ales tipul 12. În practică, identificarea este dificilă, nefiind pozitivă la toţi bolnavii şi mai ales la cei care au fost trataţi cu antibiotice. Anticorpii antistreptococici extracelulari au o importanţă redusă pentru imunitatea protectoare, dar reprezintă indici biologici utili asupra prezenţei sau absenţei infecţiei streptococice recente. În practică are importanţă diagnostică evidenţierea unei creşteri corespunzătoare a titrului anticorpilor circulanţi faţă de antigene extracelulare ale streptococului A. Cea mai utilizată este determinarea titrului antistreptolizinei O serice (ASLO). Creşterea titrului ASLO peste 400 U indică cu mare probabilitate (85%) o infecţie streptococică recentă. Titrul începe să crească la 1—3 săptămîni de la infecţia de focar şi atinge maximul între 3—5 săptămîni, normalizîndu-se în 6—12 luni. În cazul infecţiilor cutanate care au declanşat GNA apare rareori o creştere a titrului ASLO. Un titru normal nu exclude însă diagnosticul de GNAPS, deoarece tratamentul precoce cu penicilină împiedică dezvoltarea anticorpilor. Certitudinea etiologiei poststreptococice a GNA poate ajunge mult mai mare (90—100%), dacă se determină şi alţi anticorpi serici antistreptococici: antistreptochinaza (ASK), antihialuronidaza (AH), anti-DNA-aza (A-DNA), dezoxiribonucleaza B (ADN-aza B), antinicotiniladenin-dinucleotidaza (ANAD) etc.

Determinarea repetată a complementului seric reprezintă unul din parametrii cei mai importanţi care confirmă mecanismul imunologic al glomerulonefritei acute. În fazele precoce ale bolii se constată scăderea activităţii complementului hemolitic total (CH 50) şi scăderea fracţiunii C_3. Normalizarea complementului are loc după aproximativ 4 — 8 săptămîni. S-a constatat de asemenea că diminuarea primelor componente ale sistemului complementului este mai puţin importantă, scăderea C_1 şi C_4 este mai puţin marcată şi mai puţin persistentă decît scăderea nivelului fracţiunii C_3. Nivelul proactivatorului C_3 (C_3 PA) este de obicei normal. Aceste date sugerează intervenţia unei activări a complementului pe cale alternă (Hannod şi Dowson, 1979). Persistenţa scăderii complementului seric indică un proces imunologic glomerular activ care poate fi o GNAPS sau o altă nefropatie glomerulară care se manifestă prin sindrom nefritic acut sau sindrom nefrotic (GNA nestreptococică, lupică sau membranoproliferativă).

14.17.5. Evoluția și prognosticul

Glomerulonefrita acută poststreptococică poate evolua spre vindecare, cronicizare sau instalarea unei „stări reziduale" (sechelare) (Baldwin și colab., 1973, 1974) (fig. 14.30).

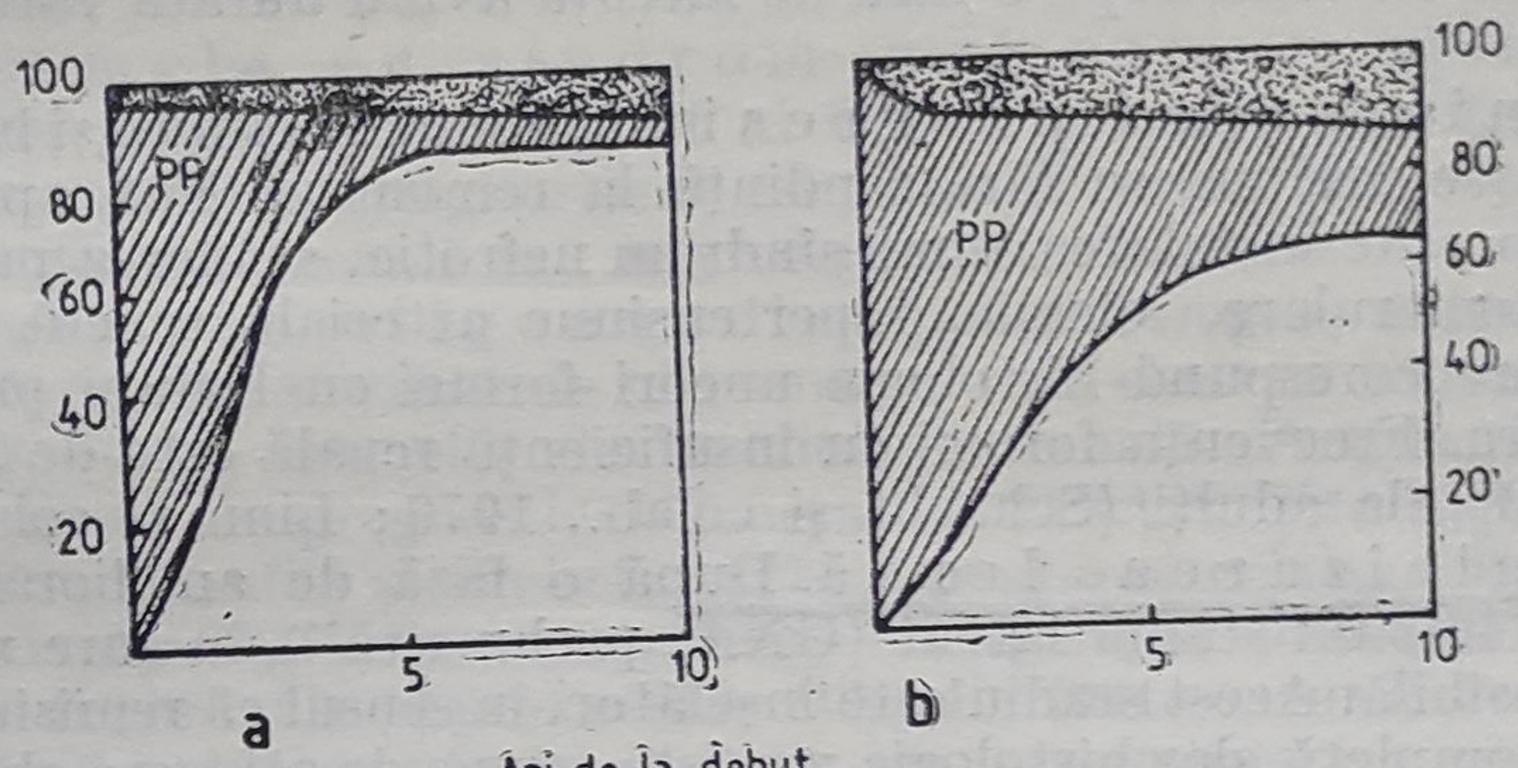


Fig. 14.30. — Prognosticul glomerulonefritei acute poststreptococice la copil (a) și adult (b). PP — proteinurie permanentă sau alte anomalii urinare.

V i n d e c a r e a este o eventualitate mai frecventă la copii (75—95%) și mai rară la adulți (50—75%) din cazuri) (Jennings și Earle, 1961; Edelmann și colab., 1964; Perlman și colab., 1965; Lieberman și Donnell, 1965; Royer și colab., 1967; Dodge și colab., 1972; Travis și colab., 1973; Hinglais și colab., 1974; Baldwin și colab., 1973, 1974; Rodriguez-Iturbe și colab., 1976; Sanjad și colab., 1977; Sorger și colab., 1987). Studiile recente efectuate pe baza punctiilor renale iterative au arătat însă că vindecarea histologică se constată doar în 45—60% din cazuri (Sorger, 1987).

La început există o a m e l i o r a r e r a p i d ă, care durează 10—15 zile și în care dispar progresiv edemele, oliguria, hipertensiunea arterială, retenția azotată și diminuarea filtrației glomerulare, în timp ce proteinuria și hematuria se reduc, însă persistă. Urmează apoi o fază de a m e l i o r a r e m a i l e n t ă, care durează 3—12 luni, în care proteinuria și hematuria la început persistă, apoi scad lent, după care dispar (Liebermann și Donell, 1965; Lien și colab., 1979).

Pentru a aprecia evoluția, bolnavul cu GNAPS trebuie să fie urmărit o perioadă mai îndelungată, deoarece unele cazuri se pot vindeca după 6—12 luni sau chiar mai mult (1—2 ani) (Kushner și colab., 1961; Liebermann și Donnell, 1965). Prognosticul este însă mai favorabil la pacienții la care proteinuria dispare în primele 6 luni de la debutul bolii, în timp ce la cei la care persistă 6—24 luni sau mai mult evoluția are loc spre cronicizare (Sorger și colab., 1987). Alți autori sînt însă de părere că vindecarea poate avea loc și în 5—10 ani (Perlman și colab., 1965; Dodge și colab., 1968; Beriety și colab., 1971).

C r i t e r i i l e d e v i n d e c a r e sînt reprezentate de dispariția tuturor semnelor clinice și modificărilor urinare, la cel puțin 3 examene succesive, normalizarea complementului seric și revenirea la normal a fil-

traţiei glomerulare. Pentru a afirma însă o vindecare completă, examenul morfologic trebuie să arate dispariţia leziunilor (Dodge şi colab., 1968; Hinglais şi colab., 1974). În practică, în cazul în care toate celelalte criterii sînt îndeplinite, se poate renunţa la criteriul histologic.

C r o n i c i z a r e a. Se poate face fie progresiv, în continuarea fazei acute a bolii, fie lent, după o fază de latenţă avînd durată variabilă (Sorger, 1986).

C r o n i c i z a r e a p r o g r e s i v ă. Semnele clinice şi biologice ale fazei acute se prelungesc fără tendinţă la remisiune. Pot apare şi alte semne, cum sînt instalarea unui sindrom nefrotic, scăderea progresivă a filtraţiei glomerulare, anemie, hipertensiune arterială severă şi retenţie azotată, care corespund histologic uneori formei cu leziuni proliferative extracapilare. Frecvenţa formei cu insuficienţă renală este de 5% la copii şi de 7—12% la adulţi (Schacht şi colab., 1979; Linn şi colab., 1979).

C r o n i c i z a r e a l e n t ă. După o fază de ameliorare clinică, boala intră într-un stadiu latent (GNA „prelungită"), în care vindecarea este însă posibilă. Acest stadiu este înşelător, în sensul că remisiunea poate fi aparent completă, dar histologic persistă semne de atingere glomerulară. Cronicizarea este marcată de apariţia sindromului nefrotic şi/sau a hipertensiunii arteriale (Hinglais şi colab., 1974). Frecvenţa acestor „forme prelungite" de GNA, cu evoluţie imprevizibilă, este de 5—15% la copii şi de 20—30% din adulţi (Schach şi colab., 1979; Linn şi colab., 1979).

În cursul evoluţiei spre cronicizare pot surveni recăderi şi recidive (Rosenberg şi colab., 1984). R e c i d i v a constă în apariţia unui sindrom nefritic acut şi a unei proteinurii neselective după ce semnele de boală au dispărut iniţial şi a apărut un traseu de proteinurie selectivă. R e c ă d e r e a este frecventă în faza de evoluţie lentă către cronicizare şi se caracterizează prin apariţia, în cursul stadiului de latenţă, a unor episoade de exacerbări pasagere (Edelman şi colab., 1964).

S t ă r i l e r e z i d u a l e s a u s e c h e l a r e după GNA („vindecare cu defect") se caracterizează prin prezenţa izolată a proteinuriei sau hematuriei. Proteinuria poate fi considerată „reziduală" dacă este de intensitate moderată (sub 1,5 g/zi) şi are traseu selectiv, exceptînd tipul histologic „în ghirlandă", unde este de la început neselectivă, mai intensă (Sorger şi colab., 1983) şi nu se însoţeşte de nici un alt semn (hematurie, anomalii ale complementului, ale filtraţiei glomerulare sau ale tabloului histologic) (Dodge şi colab., 1972). Hematuria izolată are o semnificaţie prognostică mai puţin importantă decît proteinuria persistentă (Jennings şi Earl, 1961; Perlman şi colab., 1965; Sorger, 1986; Sorger şi colab., 1987). Persistenţa hipertensiunii arteriale sau a unui deficit funcţional renal nu mai sînt admise în prezent drept „stări reziduale", fiind considerate drept semne de cronicizare (Sorger şi colab., 1987).

14.17.6. Forme clinice

În afară de forma c o m u n ă, în practică mai sînt întîlnite şi alte forme clinice, care nu implică în general un prognostic diferit de cel al formei clasice (Sorger şi colab., 1982; Sorger, 1986):

a) f o r m e l e f r u s t e nu prezintă semne clinice majore. Se constată doar o proteinurie moderată, de tip neselectiv, şi hematurie

microscopică. Aceste forme pot trece neobservate, se pot vindeca spontan sau au potențial evolutiv spre cronicizare;

b) formele monosimptomatice sînt caracterizate prin hematurie sau proteinurie, care apar izolat, edeme sau hipertensiune arterială. Diagnosticul poate fi precizat doar prin biopsie renală (Kronerup, 1973);

c) formele cu sindrom nefrotic cu apariție precoce au de obicei prognosticul obișnuit al GNA. În cazul apariției tardive a sindromului nefrotic, prognosticul este mai rezervat, iar evoluția poate duce la insuficiență renală sau la trecerea către cronicizare;

d) formele oligoanurice pot fi benigne, atunci cînd evoluează cu o perioadă scurtă de oligoanurie, cu reluarea diurezei în cîteva zile și regresiunea semnelor de insuficiență renală. Prognosticul acestor forme nu diferă de prognosticul general al GNAPS (Mota-Hernandez și colab., 1976; Beaufils și Richet, 1977; Ferrario și colab., 1983).

În privința frecvenței și momentului apariției sindromului nefrotic, datele sînt discordante. Aproximativ 10% din toate cazurile cu glomerulonefrită difuză pot prezenta în evoluția lor un sindrom nefrotic. Apariția SN în faza acută este însă mai rară, în timp ce cea mai mare parte se manifestă în faza de latență sau în cea terminală a unei glomerulonefrite cronice (Beaufils și Richet, 1977).

Wilson și Heymann (1959) analizînd 111 cazuri de glomerulonefrită acută la copii, semnalează 5 cazuri la care a apărut un sindrom nefrotic tipic, iar Schreiner (1963), din 183 de pacienți cu sindrom nefrotic, remarcă leziuni de glomerulonefrită acută proliferativă la 18, deci la aproximativ 10% din cazuri.

McKluskey și Baldwin (1963), la 25 de cazuri de glomerulonefrită acută verificată histologic, semnalează prezența sindromului nefrotic în 10 cazuri, dintre care la 7 pacienți momentul apariției SN a fost în timpul fazei acute de GNA, la un pacient după 2 luni și la alți doi după 4 luni, respectiv 5 luni.

Corelații anatomo-clinice. Diagnosticul clinico-biologic de sindrom nefrotic secundar unei GNA nu prezintă dificultăți atunci cînd semnele caracteristice sindromului nefrotic se instalează în cursul evoluției unei GNA postinfecțioase care a prezentat simptome tipice. Pe de altă parte însă, atunci cînd istoricul și semnele clinice de GNA sînt mai puțin evidente, este posibil ca diagnosticul clinic să fie confundat cu un sindrom nefrotic primitiv. Unul din elementele de cea mai mare importanță în precizarea diagnosticului de sindrom nefrotic secundar unei GNA postinfecțioase este reprezentat în aceste cazuri de biopsia renală (Bariety și colab., 1971).

Cu privire la *evoluție și prognostic*, este bine stabilit că sindromul nefrotic care se instalează tardiv în cursul unei glomerulonefrite cronice are un prognostic grav, în timp ce sindromul nefrotic precoce, în faza de debut a glomerulonefritei acute, poate evolua către o stare de remisiune. Se pare că vîrsta exercită o influență importantă asupra evoluției și prognosticului. În cele 5 cazuri raportate de Wilson și Heymann de sindrom nefrotic apărut în cursul GNA la copii, semnele de sindrom nefrotic au dispărut în cîteva luni fără tratament cortizonic.

McCluskey și Baldwin consideră că sindromul nefrotic secundar GNA poate prezenta atît remisiune, cît și recăderi. La unii pacienți se

poate asocia o insuficienţă renală progresivă şi evoluţia are loc către uremie. În 5 cazuri cu leziuni severe proliferative şi formare de semilune, evoluţia a fost către exitus după un interval de 3 luni şi jumătate pînă la 17 luni de la debutul bolii. La 4 bolnavi însă funcţia renală s-a menţinut nealterată timp de ani de zile, semnele de sindrom nefrotic diminuînd, iar bolnavii intrînd în remisiune.

Numeroşi autori consideră terapia cu corticosteroizi ca ineficientă şi contraindicată în glomerulonefrita acută, în special în formele proliferative şi exudative, această terapie fiind rezervată doar formelor membranoase, mai ales la copii. Se observă că în sindromul nefrotic secundar GNA procentul remisiunilor complete este evident crescut la bolnavii supuşi corticoterapiei faţă de cei la care nu s-a aplicat tratamentul cu corticosteroizi (Schreiner, 1963). Alteori, aceste forme pot evolua malign, similar glomerulonefritei rapid progresive, prezentînd histologic proliferări extracapilare (Dodge şi colab., 1968).

14.17.7. Tratamentul

GNAPS are tendinţă la vindecare spontană în numeroase cazuri. Aplicarea tratamentului scurtează însă evoluţia fazei acute şi urmăreşte să prevină complicaţiile ce pot agrava prognosticul imediat. Riscul de trecere către cronicitate, care din nefericire există în unele cazuri, nu poate fi practic împiedicat prin terapia actuală, deoarece nu există un tratament specific care să influenţeze semnificativ procesul inflamator glomerular (Edelmann şi colab., 1964; Mitsuruhara, 1972; Whitley şi colab., 1984).

Tratamentul p r o f i l a c t i c este indicat în infecţiile streptococice susceptibile de a se complica cu glomerulonefrită acută (angine sau faringite, scarlatină, erizipel şi alte infecţii de focar) să se administreze cît mai precoce. Se administrează Penicilină G pe cale i.m. 2 milioane U/24 ore. În cazul infecţiilor cutanate, problema esenţială este profilaxia piodermitei prin măsuri de igienă, aplicaţii locale şi peniciline de tip retard (Jordan şi Lamire, 1982).

Tratamentul c u r a t i v este în esenţă simptomatic. Repausul la pat este obligatoriu şi util atît pentru evoluţia nefritei, cît şi pentru prevenirea unor complicaţii. Repausul favorizează o evoluţie mai uşoară, creşterea diurezei şi scurtarea fazei acute de boală. Durata repausului este de 3—6 săptămîni. În general, este permisă reluarea activităţii şi a exerciţiului fizic la 4—6 săptămîni, în cazurile obişnuite. Vor fi interzise eforturile fizice mari şi expunerea la frigul umed pînă la normalizarea completă a sedimentului urinar. Vaccinările, mai ales cea antitetanică şi antidifterică, vor fi interzise cel puţin 2 ani după vindecarea completă şi sigură a bolii. Vaccinarea antipoliomielitică şi BCG ar putea fi permise fără precauţii deosebite (Romoşan şi colab., 1984).

Regimul dietetic are rol fundamental. Se impune în primul rînd restricţia de sodiu şi lichide (sodiu 200—300 mg/zi. lichide 400—500 ml/zi). Restricţia hidrosodată favorizează eliminarea edemelor şi normalizarea tensiunii arteriale. După 2—3 zile, restricţia va fi adaptată în funcţie de evoluţia edemelor şi a diurezei. Se indică stabilirea bilanţului hidric,

permiţîndu-se în plus 500 ml de lichide peste diureza din ultimele 24 de ore. Restricţia de sare şi lichide va fi însă menţinută la bolnavii cu edeme persistente, hipertensiune arterială sau oligoanurie. Restricţia de proteine este indicată doar în primele zile, fiind de 0,5 g proteine/kg corp/zi. Durata restricţiei este de aproximativ 10 zile, dar va fi adaptată în funcţie de eventuala retenţie azotată, după care se creşte în general la 1 g proteine/kg corp/zi. La copii şi bolnavi cu proteinurie importantă şi sindrom nefrotic se va evita o restricţie protidică excesivă. Aportul suplimentar trebuie să fie bogat caloric, fiind asigurat de glucide şi lipide, şi va avea un aport crescut de vitamine. În formele grave, cu edeme masive, sindrom nefrotic şi hipertensiune arterială, se recomandă pe timp limitat (2—3 zile) un regim de „foame şi sete" modificat (fructe proaspete, ceai şi compot în cantităţi reduse). Ulterior se va introduce o dietă bogată în fructe şi zahăr sau regim cu orez, fructe, zahăr şi gem (Jordan şi Lamire, 1982).

T r a t a m e n t u l m e d i c a m e n t o s. Leziunile glomerulare fiind deja constituite, antibioticele nu influenţează procesul inflamator glomerular, dar sînt indicate pentru sterilizarea focarului infecţios şi prevenirea complicaţiilor legate de infecţia streptococică. Rezultatele obţinute nu arată o evoluţie mai uşoară a bolii ; nu există dovezi sigure că antibioticele diminuă gravitatea şi nu împiedică eventuala cronicizare, însă pot preveni o exacerbare sau agravare printr-o amigdalită recidivantă (Beaufils şi Richet, 1977 ; Levy, 1988).

Se pot administra : penicilină V, de 2—3 ori/zi, 400 000 U oral, sau peniciline retard i.m., sau eritromicină în caz de alergie la penicilină, precum şi alte antibiotice corespunzătoare. Vor fi însă evitate antibioticele nefrotoxice sau potenţial nefrotoxice (sulfamide, streptomicină, gentamicină, kanamicină, tetracicline, etc.). Durata tratamentului va fi de 14—21 de zile.

Tratamentul diuretic este indicat numai în caz de edeme importante şi persistente. Se recomandă administrarea de Furosemid *per os* sau i.v. Se va evita însă o diureză masivă urmată de deshidratare.

În caz de hipertensiune arterială moderată sînt suficiente repausul şi restricţia de sodiu. Cînd hipertensiunea este mai importantă se recomandă asocierea unor antihipertensive vasodilatatoare, cu durată scurtă de acţiune (hidralazine), asociate cu diuretice. Se mai pot administra clonidina şi alfa-metildopa.

În cazurile cu insuficienţă renală se va face tratamentul corespunzător, eventual chiar cu aplicarea hemodializei.

Corticoterapia este contraindicată, ducînd la creşterea azotemiei şi a tensiunii arteriale. Imunosupresoarele nu sînt de regulă indicate. Cu totul excepţional, în condiţii de spitalizare şi în anumite cazuri cu sindrom nefrotic persistent şi GNA cu leziuni proliferative intense şi obstrucţia capilarelor glomerulare, pot fi încercate ciclofosfamida 2—3 mg/kg corp/zi, clorambucilul 0,2 mg/kg corp/zi sau azatioprina 3 mg/kg corp/zi (Jordan şi Lamire, 1982).

Antiinflamatoarele (indometacina, sulfinpirazona) pot fi încercate numai în unele forme prelungite, dar rezultatele sînt nesigure. Anticoagulantele au doar indicaţii de excepţie. Administrarea heparinei (15 000 U la 12 ore, timp de 1—3 luni) ar putea da unele rezultate în forme grave, oligoanurice, cu evoluţie rapid progresivă, intens exudative şi cu leziuni extracapilare.

14.18. *Sindromul nefrotic în endocardita infecţioasă*

I. Romoşan în colaborare cu S. I. Drăgulescu

Manifestările renale sînt frecvent întîlnite în endocardita infecţioasă subacută (15%) şi, mai rar, în endocardita acută. Afectarea renală are o incidenţă chiar mai crescută la cazurile care au fost investigate histologic (Morel-Maroger şi colab., 1972). Clinico-biologic apar proteinurie sau, mai rareori, sindrom nefrotic, asociate sau nu cu hematurie la 70—80% din pacienţi, iar 10% din pacienţi prezintă insuficienţă renală (Hamburger şi colab., 1966; Weinstein şi Schlesinger, 1974). Leziunile renale apar după persistenţa bacteriemiei timp de mai multe săptămîni şi la un interval neprecizabil de la infecţia bacteriană, mai ales la cei cu hemoculturi negative şi la cazurile la care diagnosticul este tardiv, iar tratamentul inadecvat (Eknoyan şi Olivero, 1976; Levy, 1988).

M i c r o s c o p i c, leziunile glomerulare sînt focal-segmentare şi se asociază cu formarea de microtrombi mezangiali şi necroze ale anselor capilare, iar uneori se dezvoltă semilune segmentare. În mezangiu se observă frecvent un infiltrat celular monocitar şi polimorfonuclear (fig. 14.31, 14.32 şi 14.33).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă se evidenţiază prezenţa depozitelor mezangiale de IgM, IgG, C_3 şi fibrinogen. În formele endotelio-mezangiale se pot observa uneori cicatrici fibroase glomerulare şi simfize parieto-capilare. Leziunile de glomerulită proliferativ-mezangială şi de glomerulită focal-segmentară necrotizantă se pot întîlni chiar în aceiaşi glomeruli (Brun şi Olsen, 1981).

În m i c r o s c o p i a e l e c t r o n i c ă se remarcă obliterarea segmentară a capilarelor glomerulare, cu depozite osmiofile izolate subendoteliale, unele sub formă de *humps*-uri (în endocardita acută stafilococică) sau sub formă de depozite electronodense subendoteliale, subepiteliale, mezangiale şi intrabazale (în endocardita subacută streptococică).

14.18.1. Patogeneză

Leziunile renale sînt cel mai adesea rezultatul unui proces imun şi, mai rar, al embolizării directe sau al unei microangiopatii asociate unei necroze corticale bilaterale. Alterăţiile renale sînt, în principal, rezultatul depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor. În imunofluorescenţă se găsesc aproape constant depozite granulare dispuse segmentar de-a lungul capilarelor glomerulare, precum şi depozite mezangiale de IgG, IgM şi C_3. Depozitele de complexe imune apar atît în forma difuză, cît şi în cea focală şi ele pot fi localizate subendotelial, intramembranos, subepitelial sau mezangial. Depozitele sînt mai ales subendoteliale la cei cu hemoculturi negative, subepiteliale la cei cu hemoculturi pozitive şi mezangiale după aplicarea terapiei antibiotice (Gutman şi colab., 1972; Kaufman şi colab., 1981; Magil, 1984). La nivelul leziunilor glomerulare au fost evidenţiaţi şi anticorpi faţă de germenul infectant sau antigenele

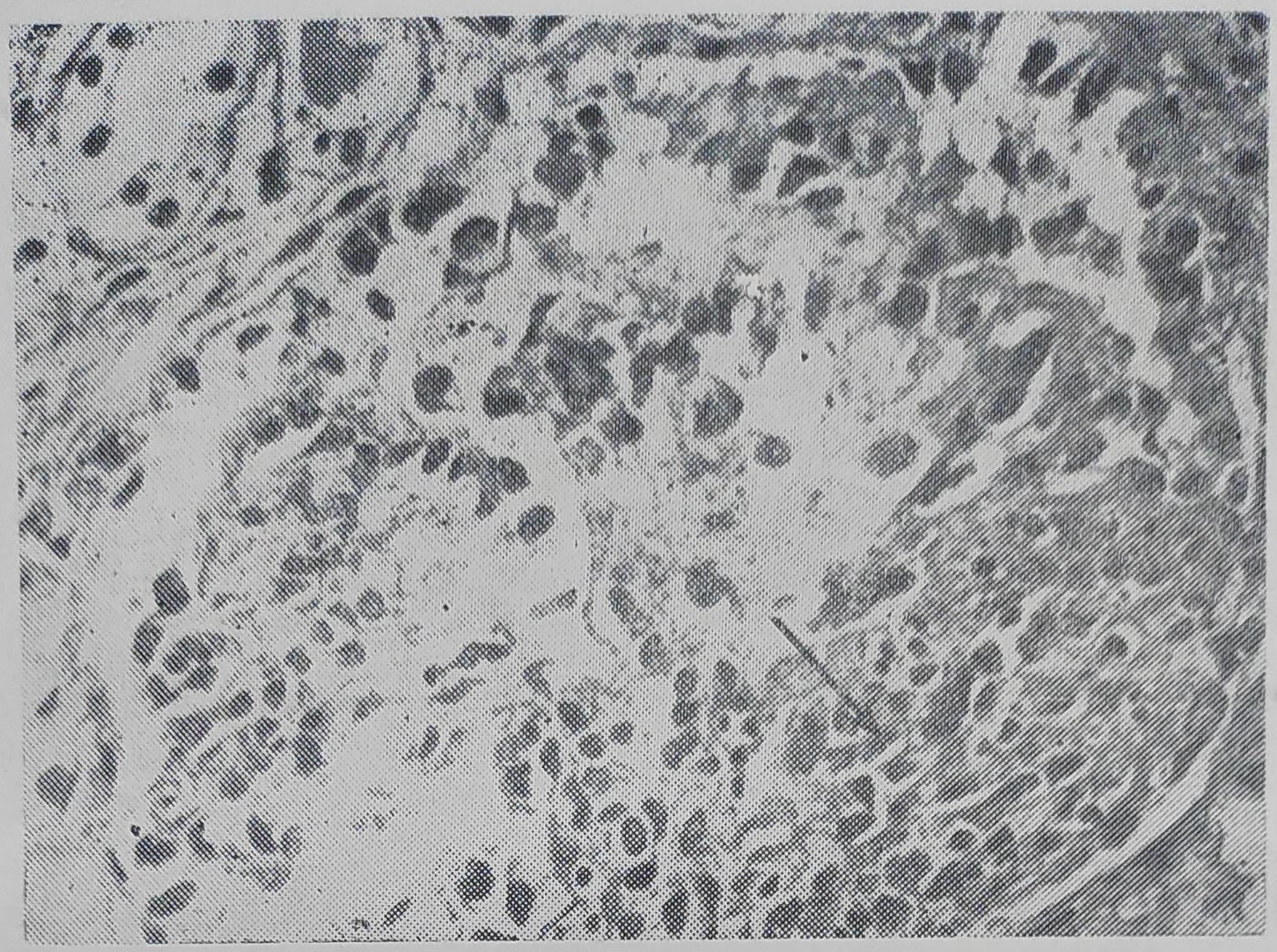


Fig. 14.31. — Endocardită bacteriană. Necroză fibrinoidă segmentară a capilarelor glomerulare.

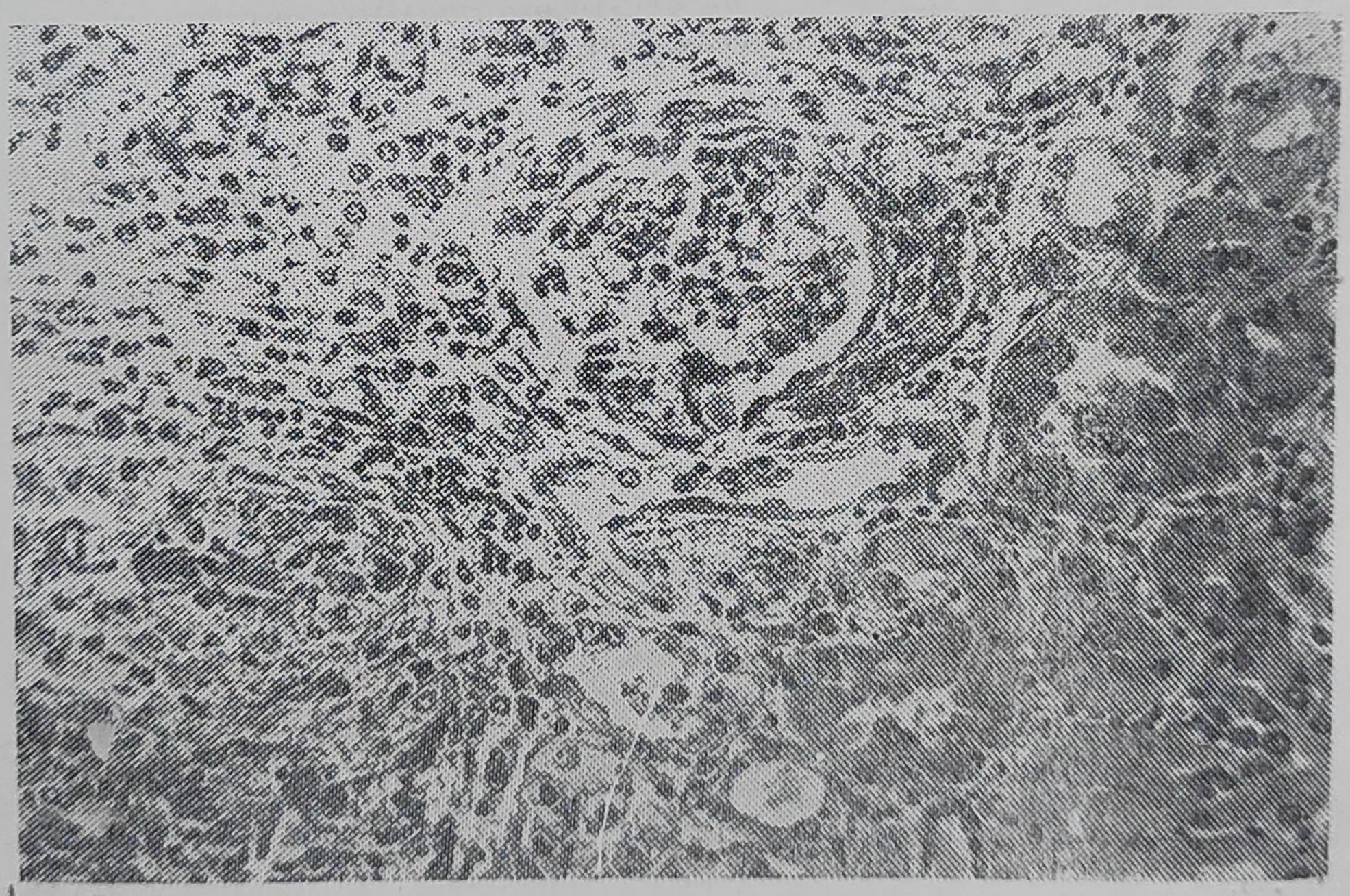


Fig. 14.32. — Endocardită bacteriană. Glomerulită extracapilară cu semilune epiteliale.

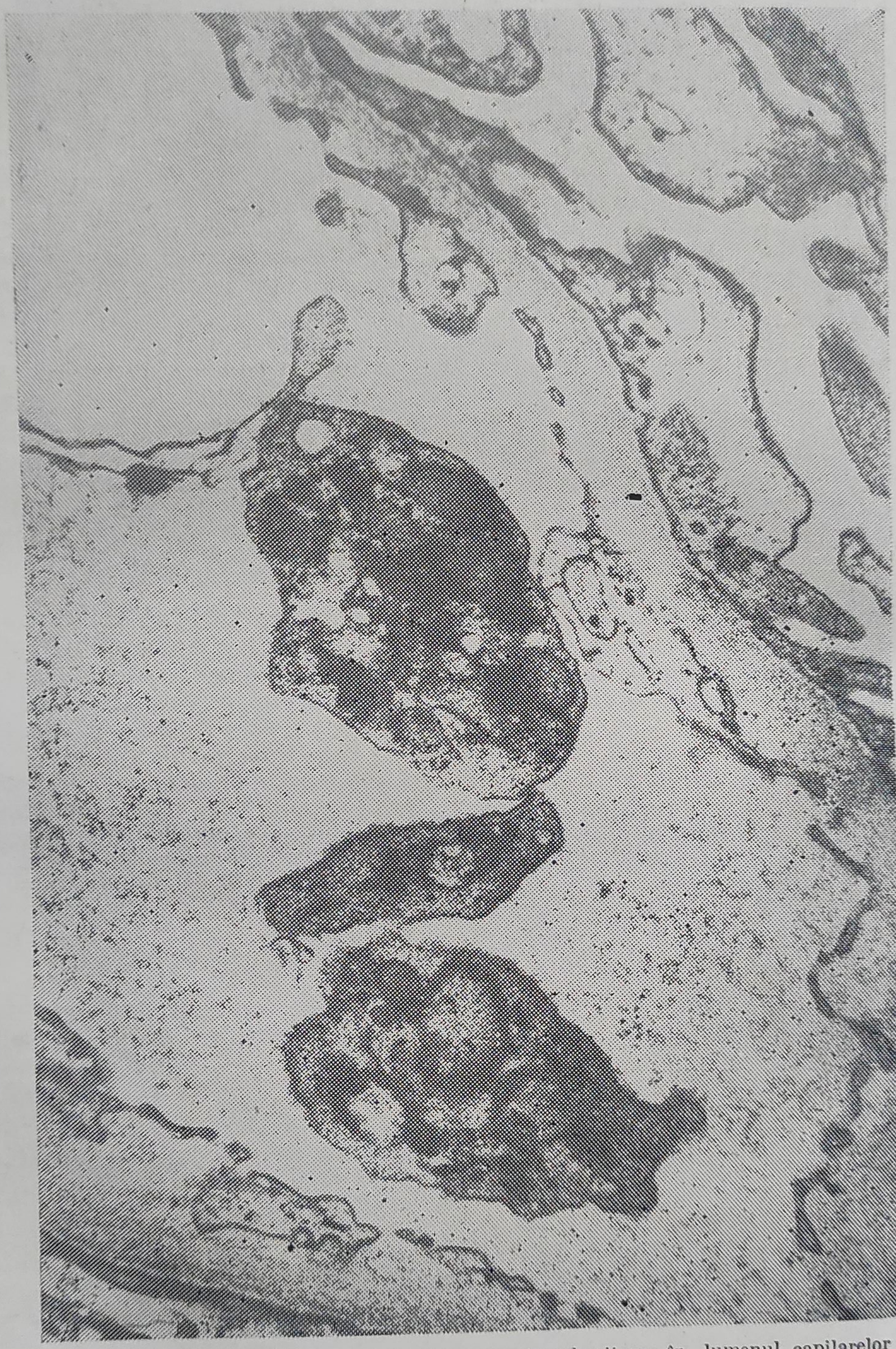


Fig. 14.33. — Endocardită bacteriană. Agregate trombocitare în lumenul capilarelor glomerulare (ME × 10 000).

solubile ale aceluiași germen. De asemenea se constată la majoritatea cazurilor scăderea în ser a primelor fracțiuni ale complementului (C_{1q}, C_4, C_3) și complexe imune circulante (Levy și Hong, 1970; Glassock, 1979).

14.18.2. Tabloul clinico-biologic

Manifestările clinice ale afecțiunii renale în endocardita infecțioasă subacută sînt variabile. Cel mai deseori se constată anomalii urinare izolate (hematurie microscopică sau macroscopică și proteinurie). Dintre formele anatomo-clinice de glomerulopatie, în mod obișnuit apare un sindrom nefritic acut discret sau moderat, cu azotemie ușor crescută. Sindromul nefrotic este întîlnit extrem de rar, edemele fiind deseori de natură cardiacă. Hipertensiunea arterială este de regulă absentă. Endocardita infecțioasă poate fi și o cauză de tromboembolie septică a arterei renale sau de microinfarcte, manifestările fiind acelea ale unui infract renal: durere abdominală surdă sau intensă, survenind brusc, deseori localizată în flanc sau alteori difuză, asociată cu vărsături și febră. În urină se poate uneori constata hematurie micro- sau macroscopică, leucociturie și hemoglobinurie. Modificările urinare sînt însă mai reduse în caz de tromboembolism decît în cazul unei infecții renale survenind drept consecință a unei leziuni glomerulare consecutive endocarditei (Humphreys, 1981).

14.18.3. Evoluție și prognostic

Evoluția este dependentă de precocitatea diagnosticului și de aplicarea unui tratament adecvat. În cazurile diagnosticate tardiv și, mai ales, în cele cu leziuni glomerulare difuze, asociate sau nu cu proliferări extracapilare este posibilă o evoluție independentă a nefropatiei către insuficiență renală cronică, chiar la pacienții la care endocardita infecțioasă răspunde favorabil la tratament. Proteinuria, hematuria și cilindrii hematici pot persista însă timp de mai multe săptămîni sau luni după ce infecția a fost controlată (Levy, 1988).

14.18.4. Tratamentul

Constă în aplicarea terapiei antibiotice, alegerea antibioticului fiind stabilită în raport cu natura agentului microbian evidențiat prin hemocultură. Se preferă antibiotice lipsite de nefrotoxicitate, cu efecte bactericide, de obicei pe cale i.v. sau în perfuzie timp de 4—6 săptămîni.

14.19. *Sindromul nefrotic în șuntul ventriculo-atrial*

I. Romoșan, O. Golea

Pentru tratamentul hidrocefaliei interne se utilizează un procedeu chirurgical de șunt între unul din ventriculii laterali cerebrali și atriu. În șuntul infectat, cu septicemie secundară, poate surveni o glomerulopatie asociată cu sindrom nefrotic (în aproximativ 30% din cazuri) (Black și colab., 1965; Schoenbaum și colab., 1975).

14.19.1 Etiologia

Septicemia are drept cauze mai ales stafilococul alb coagulazo-negativ, dar în determinismul infecției au mai fost descriși și alți germeni: micrococ, *Pseudomonas*, peptococ, difteroizi *Listeria monocitogenes*, Serratia, Corynebacterium, ș.a. (Adnet și colab., 1974; Bayston și Swinden, 1979; Csoma și colab., 1980; Glassock și Cohen, 1981; Levy, 1988).

14.19.2. Morfopatologie

Aspectul în microscopia optică este similar cu al glomerulonefritei cronice primitive proliferativ-mezangiale, lobulare sau membrano-proliferative de tip I (Zunin și colab., 1977), prezentînd în imunofluorescență depozite granulare difuze de IgM, IgG, C_3 și, mai rar, IgA și C_4 de-a lungul membranelor bazale ale capilarelor glomerulare (82%) și în mezangiu (57%) (Black și colab., 1965; Stiller și colab., 1968; Dobrin și colab., 1975; Magil, 1984). În depozitele glomerulare predomină IgM (84%) și IgG (66%) și s-a identificat și antigenul bacterian. C_3 apare în 94% din cazuri (McKenzie și Hayden, 1974). În microscopie electronică se evidențiază, în majoritatea cazurilor, depozite electrono-dense mezangiale și subendoteliale (Caron și colab., 1979). Rareori se poate dezvolta o glomerulonefrită rapid progresivă, asociată cu formarea de semilune extensive (Levy și colab., 1981).

14.19.3. Patogeneza

Este posibil imună, argumentele fiind reprezentate de: evidențierea de antigene și complexe imune circulante, scăderea complementului seric (mai ales a fracțiunilor C_3, C_{1q} și CH_{50}, ceea ce sugerează o activitate pe calea directă) și de prezența în unele cazuri a unei crioimunoglobulinemii mixte (Moss și colab., 1977; O'Regan și Makker, 1979; Arze și colab., 1983).

14.19.4. Tabloul clinico-biologic

Intervalul dintre efectuarea șuntului și apariția nefropatiei variază în medie între 4—5 ani (Arze și colab., 1983). În peste 50% din cazuri există proteinurie și hematurie, uneori macroscopică (Dermont și Delpraisy, 1979; Arze și colab., 1983). La 10—30% din pacienți poate apare și un sindrom nefrotic impur, asociat cu hematurie, hipertensiune arterială și uneori cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Finney și Roberts, 1981).

În majoritatea cazurilor, evoluția este favorabilă sub tratament antiinfecțios și excizia șuntului. Atît semnele clinice, cît și cele biologice dispar complet în peste 50% din cazuri, inclusiv deficitul funcției renale. Uneori persistă o proteinurie reziduală. Totuși, aproximativ 5%

dintre bolnavi pot prezenta insuficienţă renală progresivă (Spitzer şi colab., 1978; Levy şi colab., 1981). Ameliorarea clinică este de obicei paralelă cu cea histologică (Peeter şi colab., 1978).

14.19.5. Tratamentul

Se bazează pe tratamentul antibacterian adecvat şi îndepărtarea şuntului ventriculo-atrial. S-au încercat şi aplicarea de corticosteroizi, imunosupresoare sau plasmafereza, dar cu rezultate nesigure (Strauffer, 1970; Bayston şi Swinden, 1979; Arze şi colab., 1983).

14.20. *Sindromul nefrotic în lepră*

O. Golea, I. Romoşan

Lepra este o boală infecţioasă cronică determinată de bacilul Hansen (*Mycobacterium leprae*), în care leziunile renale apar de obicei în formele extinse sau în cele cu reacţii de tipul eritemului nodos lepromatos.

14.20.1. Incidenţa leprei

Pe glob, ea se apreciază la 12—15 milioane de bolnavi (Bullock, 1978), cu o frecvenţă mai mare în ţările tropicale şi subtropicale, iar afectarea renală reprezintă o complicaţie majoră a bolii.

14.20.2. Patogeneză

Lepra este o boală „model" de tulburare imunologică celulară. Perturbarea imunităţii celulare se evidenţiază prin negativitatea testelor pentru hipersensibilitatea de tip întîrziat, datorate scăderii unor subpopulaţii de celule T cu funcţii imunosupresoare. În patogeneza leprei au mai fost incriminaţi şi unii factori genetici (Bullock, 1978).

14.20.3. Morfopatologie

Rinichiul poate fi interesat în cadrul unor complicaţii şi manifestări sistemice, cum sînt amiloidoza şi eritemul nodos. Nefropatia amiloidă nu prezintă aspecte lezionale particulare faţă de nefropatia amiloidă din alte boli cronice. Eritemul nodos se manifestă la nivelul rinichiului printr-o vascularită alergică cu edem şi turgescenţa celulelor endoteliale, precum şi prin infiltrate celulare micronodulare limfo-histiocitare. În imunofluorescenţă apar depozite glomerulare fine de IgG, IgM şi C_3 de-a lungul pereţilor capilari.

14.20.4. Manifestările clinico-biologice renale

Pot fi prezente în lepra lepromatoasă cu bacteriemie sub forma unei glomerulonefrite de tip proliferativ. Pacienții cu eritem lepros prezintă, mai ales în cursul tratamentului antimicrobian, leziuni de glomerulonefrită manifestate prin proteinurie și, rareori, prin s i n d r o m n e f r o t i c. Formele de lepră lepromatoasă netratate se pot asocia cu amiloidoză secundară manifestată prin proteinurie, sindrom nefrotic sau insuficiență renală (Swhe și colab., 1972).

14.20.5. Prognosticul afecțiunii renale

Este mai bun pentru forma tuberculoidă și rezervat pentru forma lepromatoasă.

14.20.6. Tratamentul

Se face cu sulfone (Dapsone) și apoi cu acedapsonă pe cale orală, cel puțin 5 ani în forma tuberculoidă și cel puțin 10 ani în cea lepromatoasă. Tratamentul se completează cu rifampicină pentru cîteva luni la începutul tratamentului. În cazurile rezistente la tratament se recomandă clofazimină și etionamidă.

14.21. *Sindromul nefrotic în sifilis*

I. Romoșan, O. Golea

În evoluția sifilisului, afectarea renală este rar constatată, atît în luesul congenital, cît și în cel dobîndit. Clinicobiologic, poate apare un sindrom nefrotic (Mitchell, 1951; Taitz și colab., 1961; Pollner, 1966; Suskind și colab., 1973; Kaschula și colab., 1974; Sanchez-Bayle și colab., 1983).

Nefropatia cronică luetică se caracterizează m o r f o l o g i c prin modificări glomerulare membranoase (Kaplan și colab., 1972; Lisito și colab., 1979; Palcoux și colab., 1979) sau membrano-proliferative (Mac Donald și colab., 1971) și care dispar uneori după tratament antiluetic. Mai sînt descrise și leziuni endo- și extracapilare (Wiggelinkhuizen și colab., 1973; Kaschula și colab., 1974; Losito și colab., 1979; Sanchez-Bayle și colab., 1983). În microscopia electronică, celulele endoteliale sînt tumefiate și apar fuziuni podocitare, creșterea matricii mezangiale și uneori îngroșarea membranei bazale capilare. Apar de asemenea depozite electrono-dense subepiteliale, la nivelul cărora, în imunofluorescență, se evidențiază prezența de IgG sub forma unor depozite granulare discrete de-a lungul membranei bazale glomerulare (Eknoyan și Olivero, 1976).

14.21.1. Patogeneza nefropatiei în sifilis

Este explicată printr-un mecanism imun, cu depunere granulară de complexe imune cu topografie subepitelială și mezangială, conținînd de obicei și C_3, C_4 și C_{1q} și IgG, asociate mai rar cu IgA (Yuceglou și colab., 1974; Gamble și Reardan, 1975; Zelasko și Feldman, 1976). Studiile histochimice și prin eluție au demonstrat prezența unui antigen care reacționează specific cu *Treponema pallidum* (Hill și colab., 1972; Sterzel și colab., 1974; Lebon și colab., 1975; Tourville și colab., 1976; Losito și colab., 1979; Palcoux și colab., 1979).

În cele aproximativ 50 de cazuri de afectare renală care s-au relevat în literatură poate surveni un s i n d r o m n e f r o t i c, care debutează de obicei brusc, cu edeme și proteinurie masivă, rareori asociate cu hematurie. Funcția renală și tensiunea arterială sînt în limite normale (Hamburger și colab., 1966; Royer și colab., 1973; Hamburger și colab., 1979). Apariția sindromului nefrotic în sifilisul congenital a fost considerată drept rară, dar date mai recente ar indica o frecvență mai crescută (8,3%, Eknoyan și Olivero, 1976).

14.21.2. Evoluția

Este favorabilă, cu vindecare completă, de obicei în decurs de 6 luni de la aplicarea t r a t a m e n t u l u i a n t i l u e t i c (Lebon și colab., 1975). Uneori, remisiunea este chiar spontană. Sindromul nefrotic sau proteinuria pot persista 12—18 luni în unele cazuri, dar totuși leziunile histologice pot dispărea (Kaplan și colab., 1972; Wiggelinkhuizen și colab., 1973; Sterzel și colab., 1974; Gamble și Reardan, 1975; Tourville și colab., 1976; Sanchez-Bayle și colab., 1983).

14.22. *Sindromul nefrotic și pielonefrita cronică*

I. Romoșan, O. Golea

Deși în practica medicală se observă uneori asocierea dintre pielonefrita cronică și sindromul nefrotic, este în prezent unanim admis că pielonefrita cronică nu determină decît în cazuri excepționale un sindrom nefrotic (Westerboer și Losse, 1966; Zosin și Fries, 1968). Pentru a afirma că sindromul nefrotic este secundar pielonefritei cronice este nevoie ca infecția urinară, de obicei obstructivă, să preceadă SN, iar histologic să fie asociate leziuni glomerulare sclero-hialine.

14.22.1. Morfopatologie

G l o m e r u l i i pot fi complet normali sau prezintă diverse tipuri de leziuni, în raport cu stadiul de evoluție al pielonefritei. Un aspect caracteristic îl reprezintă fibroza concentrică și pielonefrita fibro-chistică.

periglomerulară. În unii glomeruli, ansele capilare periferice şi capsula Bowman pot fi sediul unor leziuni de fibroză şi al unor reacţii inflamatorii sau necrotice de anse capilare care dau aspectul de glomerulită „alterativă", aspect constatat mai ales în pielonefrita cronică activă. Uneori apar diverse alte tipuri de modificări glomerulare : ischemice, proliferativ-exudative, hialinizări focal-segmentare sau complete, incluzînd uneori capsula glomerulară şi realizînd un aspect asemănător semilunelor epiteliale fibrozate. În unele zone se remarcă atrofia parţială sau totală a ghemului capilar glomerular (Georgescu, 1978).

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă se constată uneori depuneri de IgM de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare.

În m i c r o s c o p i a e l e c t r o n i c ă se descriu, de regulă, aspecte similare cu cele observate în microscopia optică. Ansele capilare glomerulare apar colabate, cu intumescenţa celulelor endoteliale, îngroşarea membranelor bazale capilare şi depozite electronodense subendoteliale sau mezangiale (Wilson şi Dixon, 1973).

14.22.2. Evoluţie şi prognostic

Deoarece manifestările sindromului nefrotic apar de obicei pe fondul unei pielonefrite cu evoluţie îndelungată, ajunsă adesea în stadiul de insuficienţă renală cronică decompensată, evoluţia şi prognosticul sînt grave.

14.22.3. Tratamentul

Va avea în vedere, pe lîngă terapia simptomatică a sindromului nefrotic şi, de regulă, a insuficienţei renale, tratamentul antiinfecţios al pielonefritei cronice, în cazul în care aceasta este în activitate.

II b. VIRALE

I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea

14.23. *Sindromul nefrotic în hepatita B*

La unii pacienţi cu afecţiuni hepatice pot surveni diverse modificări glomerulare, evoluînd rareori cu sindrom nefrotic, observate mai ales în ciroza hepatică, hepatita virală acută şi hepatita cronică.

În practică este necesară deosebirea glomerulopatiilor care apar drept consecinţă a unei hepatopatii alcoolice de cazurile în care glomerulonefrita este de natură infecţioasă, produsă de AgHBs şi în care afectarea

glomerulară poate fi independentă de cea hepatică (Brozosko și colab., 1974; Lagrue și colab., 1974; Takekoshi și colab., 1978; Nagy și colab., 1979; Nochy și Druet, 1979; Lagrue, 1979; Slusarczyk și Nowoslawski, 1981; Ito și colab., 1981; Levy și colab., 1982; Yoshikawa și colab., 1985).

14.23.1. Morfopatologie

În cursul cirozei hepatice, hepatitei virale acute și hepatitei cronice au fost observate atît leziuni glomerulare neproliferative, cît și proliferative (Papper, 1978; Berger și colab., 1978; Eknoyan, 1982). În afară de acestea au mai fost descrise diverse leziuni glomerulare în ciroza biliară primitivă și în ciroza hepato-lenticulară (boala Wilson).

a) *Leziunile neproliferative*. Glomeruloscleroza hepatică („glomeruloscleroza cirotică" descrisă de Bloodworth și Somers) este o leziune glomerulară neinflamatorie care însoțește boli hepatice de diverse etiologii și mai ales ciroza hepatică. În microscopie optică, unii glomeruli sînt de volum normal, în timp ce alții sînt hipertrofiați, cu o lărgire a mezangiului și o creștere a numărului de celule mezangiale. Membrana bazală glomerulară este ușor și parțial îngroșată, uneori aspectul fiind de tipul glomerulonefritei membranoase (Ito și colab., 1981). Uneori, infecția cu Ag HBs se asociază cu diverse alte glomerulopatii : sindrom nefrotic cu leziuni minime, glomeruloscleroză focală, nefropatie cu IgA, nefrită Schönlein-Henoch, nefrită lupică, nefrită ereditară ș.a. (Brozosko și colab., 1974; Lagrue și colab., 1974; Takekoshi și colab., 1978; Nagy și colab., 1979). În unele cazuri, aparatul juxtaglomerular este hipertrofiat (Berger și colab., 1978).

În imunofluorescență s-au evidențiat depozite mezangiale granulare sau liniare de IgA și C_3, asociate deseori (60%) cu depuneri de IgG și/sau IgM (Glassock și Cohen, 1981), iar alteori de prezența AgHBs, AgHBe și AgHBc de-a lungul membranelor bazale glomerulare periferice (Moriyama și colab., 1976; Ozawa și colab., 1976; Cogan și colab., 1977; Nagy și colab., 1979; Rakekoshi și colab., 1979; Slusarczyk și colab., 1980; Maggiore și colab., 1981; Yoshikawa și colab., 1985).

În microscopia electronică s-au evidențiat modificări ultrastructurale de diverse intensități, în raport cu tipul și stadiul de evoluție al hepatopatiei. În hepatitele acute apar frecvent depozite electronodense subendoteliale de-a lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare sau particule osmiofile de feritină de 500—1000 Å situate subendotelial și în mezangiu (Kohler și colab., 1974; Honing și colab., 1980). Într-un stadiu mai avansat de evoluție apar o creștere marcată a matricii mezangiale și depozite de material amorf. La acestea se adaugă cu timpul îngroșarea neregulată și segmentară a membranei bazale glomerulare. Podocitele pot fi hipertrofiate, cu fuziunea parcelară a proceselor podocitare (Levy și Kleincnecht, 1980).

b) *Leziunile proliferative* sînt caracterizate printr-o hipercelularitate mezangială moderată, proliferare endo- și extracapilară și întreruperea subendotelială a mezangiului, oferind aspectul de glomerulonefrită membrano-proliferativă de tip I și III (Morzycka și Slusarczyk, 1979; Nagy și colab., 1979; Ito și colab., 1981; Levy și colab., 1982).

14.23.2. Patogeneza leziunilor glomerulare

Nu este bine precizată. Este probabil vorba de o patogeneză prin complexe imune, în care ar putea fi direct responsabil AgHBs (Levy și Kleinknecht, 1980; Glassock și Cohen, 1981). Se observă de altfel, în mod frecvent, scăderea nivelului C_3 seric (Cogan și colab., 1977; Takekoshi și colab., 1978; Levy și colab., 1982; Yoshikawa și colab., 1985). Ar putea interveni în plus deficitul funcției de epurare hepatică a antigenelor de origine intestinală, ceea ce ar explica predominarea de IgA în depozitele imune mezangiale și subendoteliale, ca și depozitarea de complexe imune circulante (Glassock, 1979; Wilson și colab., 1979; Thomas, 1981; Slusarczyk și Nowoslawski, 1981).

Studii experimentale au arătat că glomerulonefrita membrano-proliferativă este asociată cu complexe imune de talie mică și greutate moleculară de $3-5 \times 10^5$ daltoni (Dixon și colab., 1961; Germuth și Rodriguez, 1973). AgHBe, avînd o greutate moleculară sub 3×10^5 daltoni (Takahashi și colab., 1978), poate pătrunde cu ușurință prin membrana bazală glomerulară și poate induce formarea de depozite subepiteliale, spre deosebire de AgHBs, avînd o greutate moleculară de peste 3×10^6 daltoni (Chairez și colab., 1975), sau de AgHBc, cu o greutate moleculară de peste 8×10^6 daltoni (Fields și colab., 1977). Drept consecință, AgHBe apare ca fiind cel mai probabil antigen care ar induce leziunile de tip membrano-proliferativ (Yoshikawa şi colab., 1985).

14.23.3. Tabloul clinico-biologic

În hepatita cronică, ca şi în ciroza hepatică asociate cu glomeruloscleroză hepatică pot lipsi orice fel de anomalii urinare, dar uneori se pot evidenția o ușoară proteinurie și hematurie microscopică, izolate sau asociate (Papper, 1979; Papper şi Vaamonde, 1971; 1979).

La cazurile cu proliferare endocapilară, tabloul clinic poate fi similar cu cel al unei glomerulonefrite acute. La pacienții cu leziuni membrano-proliferative, anomaliile urinare pot lipsi sau poate surveni proteinuria, asociată uneori cu hematurie microscopică. În alte cazuri, tabloul anatomo-clinic este acela al nefropatiei cu IgA (Clarckson şi colab., 1984), cu hematurie macro- sau microscopică, al unei nefropatii glomerulare cu hialinoză segmentară și focală (Slusarczyk şi Nowoslawski, 1981), care se poate traduce prin sindrom nefrotic, sau acela al unei alte nefropatii glomerulare. Nefropatia glomerulară membranoasă se manifestă prin proteinurie sau sindrom nefrotic, filtrație glomerulară normală și complement seric în mod obișnuit scăzut (Moryama şi colab., 1976; D'Amico şi colab., 1981; Romoşan şi colab., 1984; Yoshikawa şi colab., 1985).

În hepatita virală acută, funcția renală este de obicei normală sau ușor diminuată, filtrația glomerulară ușor scăzută, în timp ce capacitatea de concentrație este păstrată în limite normale. Examenul urinii arată o proteinurie moderată, hematurie de mică intensitate și uneori sindrom nefrotic (Ozawa şi colab., 1976).

Biopsia renală evidențiază, ca substrat histopatologic, o glomerulonefrită proliferativă mezangială și depozite mezangiale de IgG, IgM, IgA

și complement în imunofluorescență la 15% din cazuri (Morzyoka și Slusarczyk, 1979). În asociere cu depozitele de imunoglobuline și C_3, s-au mai evidențiat uneori în pereții capilarelor glomerulare AgHBs și antigen B *core* (Kirschel și colab., 1977; Kleinknecht și colab., 1979; Slusarczyk și colab., 1980; Maggiore și colab., 1981; Lagrue și colab., 1983; Yoshikawy și colab., 1985). La majoritatea bolnavilor, filtrația glomerulară revine la normal, iar proteinuria dispare după vindecarea hepatitei (Ozawa și colab., 1976).

În hepatita virală cronică activă cu AgHBs persistent, funcția renală este mai sever alterată. Clinic, acești pacienți prezintă proteinurie moderată, sindrom nefrotic sau insuficiență renală. Substratul histologic caracteristic este reprezentat de o glomerulonefrită membrano-proliferativă sau membranoasă (Hsu și colab., 1983).

14.23.4. Evoluția și prognosticul leziunilor glomerulare

Sînt variabile, dar în general, nefropatia glomerulară tinde să fie progresivă către insuficiență renală (Parfrey și colab., 1985). Persistența antigenului HBs poate să implice o gravitate mai mare a leziunilor anatomo-clinice renale (Levy și colab., 1982).

14.23.5. Tratamentul

Tratamentul nefropatiilor glomerulare din cursul bolilor hepatice reprezintă o problemă încă nerezolvată. Aplicarea imunosupresoarelor poate fi asociată cu riscuri importante (hepatotoxicitate, scăderea apărării împotriva infecției etc.). Se impune în primul rînd un tratament profilactic, care în prezent, are perspective favorabile prin introducerea vaccinării pentru hepatita B. La restul cazurilor se aplică tratamentul hepatopatiei și terapia simptomatică a nefropatiei glomerulare (Levy și colab., 1982).

14.24. *Sindromul nefrotic în boala cu virus citomegalic*

Infecția cu virus citomegalic este mult răspîndită, marea majoritate a cazurilor evoluînd de obicei asimptomatic.

Infecția cu citomegalovirus determină rareori afectare renală, asociată cu manifestări clinico-biologice mai puțin semnificative. Numărul cazurilor de afectare renală cu citomegalovirus a crescut totuși drept urmare a medicației imunosupresoare aplicate după transplantarea renală. Pe lîngă leziunile tubulare, în special în cazurile de infecție severă la nou-născut, s-au descris leziuni de glomerulonefrită focal-segmentală și de glomerulonefrită acută difuză endotelio-mezangială, cu depozite de IgG și C_3 în imunofluorescență și demonstrarea incluziunilor de citomegalovirus în podocite și endoteliale. Incluziunile sînt mari, acidofile, unice și separate de citoplasmă sau de carioplasmă printr-un halou clar. Clinico-biologic, pot apare proteinuria și sindromul nefrotic.

Virusul din celulele cu incluzii se poate elimina pe cale urinară sau poate persista în ţesutul renal ani de zile. Afectarea renală nu are însă un rol important în evoluţia bolii (Osborn, 1981).

Tratamentul constă din încercarea unor medicaţii antivirale (Ara A, Acyclovir, interferon), însă cu rezultate nesigure.

14.25. *Sindromul nefrotic în varicelă şi herpesul zoster*

Varicela şi herpsul zoster sînt boli infecţioase provocate de virusul varicelo-zosterian aparţinînd herpeto-viridelor.

Glomerulonefrita acută ca manifestare a varicelei reprezintă o complicaţie rară (0,1% după Bullowa şi colab., 1935). Afectarea glomerulară precede sau apare o dată cu erupţia şi se prezintă cu edeme, oligurie, proteinurie moderată şi hematurie macroscopică sau microscopică. În mod excepţional se poate instala un s i n d r o m n e f r o t i c „biologic" (Chick, 1966). Tabloul histopatologic, precizat prin biopsie renală sau examen histologic necropsic, este similar cu cel al glomerulonefritei acute poststreptococice. În general, leziunile glomerulare proliferative mezangiale se asociază mai ales cazurilor severe de varicelă (Yuceoglou şi colab., 1967).

Prognosticul afectării renale este favorabil, fiind mai rezervat în formele severe de varicelă.

Tratamentul este simptomatic. În cazurile grave se pot încerca imunoglobulinele specifice şi medicaţie antivirală (Ara-A, acyclovir).

14.26. *Sindromul nefrotic în herpes simplex*

Herpesul are drept agent cauzal virusul herpetic (tip 1 şi 2) şi reprezintă probabil cea mai răspîndită dintre virozele umane, afectînd aproximativ 1/3 din populaţia generală. Transplantarea renală se poate însoţi de transmiterea virusului herpetic la primitor în 70% din cazuri (Yuceoglu şi colab., 1967). Afectarea renală în infecţia herpetică simplă este rară (fig. 14.34). Doar în formele generalizate şi îndeosebi în boala herpetică a nou-născutului poate fi afectat şi rinichiul în cadrul infecţiei sistemice, evoluţia fiind aproape invariabil mortală. În tratamentul herpesului se poate recurge la unele chimioterapice antiherpetice, cum sînt vidarabina şi acyclovirul.

14.27. *Sindromul nefrotic în mononucleoza infecţioasă*

Mononucleoza infecţioasă este o boală infecţioasă acută cauzată de virusul Epstein-Barr. Afectarea glomerulară renală este foarte rară şi lipsită de gravitate (Kouba şi colab., 1960). Mai frecvent, în aproximativ 10% din cazuri se constată o proteinurie selectivă, izolată şi tranzitorie (Levy, 1988).

În cele cîteva cazuri cunoscute de afectare renală verificate histologic s-au găsit leziuni glomerulare proliferative şi de hialinoză, infiltrat predominant limfocitar şi uneori leziuni tubulare (Tidy şi colab., 1981). Într-un caz, manifestat clinic prin hematurie şi proteinurie şi investigat biopsic (Taub, 1966), s-au descris leziuni de glomerulită proliferativă mezangială şi arteriolită de tip granulomatos. Alţi autori au găsit numai modificări glomerulare minime şi membrană bazală glomerulară normală.

Trebuie ţinut seama că în cursul mononucleozei infecţioase apar o serie de modificări imunologice. Se admite că, în cazurile în care se găsesc leziuni de glomerulonefrită asociate cu complexe imune circulante, acestea sînt constituite din antigen viral şi anticorpi. Studii imunohistologice au pus chiar în evidenţă astfel de depozite de complexe imune în rinichi (Wallace şi colab., 1974).

Prognosticul şi tratamentul afectării renale în mononucleoza infecţioasă nu pun probleme deosebite. În unele forme care au tendinţă de evoluţie spre insuficienţă renală, aplicarea ciclofosfamidei are rezultate favorabile.

14.28. *Sindromul nefrotic în sindromul de imunodeficienţă cîştigată*

Studii recente, efectuate pe un număr mai mare de cazuri urmărite timp de mai mulţi ani au arătat că afectarea renală, manifestată prin proteinurie (60%), sindrom nefrotic (10%) şi insuficienţă renală (10—15%), poate să fie mai frecventă decît s-a crezut iniţial (Rao şi colab., 1984; Gardenswartz şi colab., 1984).

14.28.1. Morfopatologie

La majoritatea cazurilor s-au descris o glomeruloscleroză focal-segmentară şi depuneri granulare de IgM şi C_3. S-au găsit de asemenea creşterea matricii mezangiale şi proliferarea celulelor mezangiale sau leziuni de glomerulonefrită membrano-proliferativă cu depuneri de IgG şi C_3 (Siegal şi colab., 1983).

14.28.2. Patogeneza

Pare să fie multifactorială, incluzînd factori hemodinamici, imunologici, toxici şi infecţioşi (Gottlieb şi colab., 1981; Ziegler şi colab., 1982; Curran şi colab., 1983; Siegal şi colab., 1983).

14.28.30 Tabloul clinico-biologic

Glomeruloscleroza focală şi segmentară se asociază cu proteinurie importantă şi s i n d r o m n e f r o t i c sever, cu evoluţie rapidă progre-

sivă (8—16 săptămîni) spre insuficienţă renală terminală (Rao şi colab., 1984). Datele anatomo-clinice sînt în parte similare cu cele ale nefropatiei prin abuz de heroină, dar evoluţia este mult mai rapidă.

14.28.4. Tratamentul

Cel convenţional nu influenţează evoluţia spre insuficienţă renală terminală sau spre deces prin infecţii. Izolarea rapidă a agentului patogen a permis însă realizarea unor teste diagnostice care duc la depistarea bolii în stadii mai precoce, fiind posibilă în mare măsură prevenirea complicaţiilor majore. Se recomandă în acest sens aplicarea cu mult discernămînt a transfuziilor de sînge sau a produselor de sînge. Este de aşteptat ca în viitor să se realizeze un vaccin eficient (Gardenswartz şi colab., 1984).

II c. PARAZITARE

I. Romoşan, O. Golea, M. Voiculescu

14.29. *Sindromul nefrotic în malarie*

Plasmodium malariae, *vivax* şi *falciparum* se pot uneori asocia cu glomerulonefrită şi sindrom nefrotic (Giglioli, 1962).

Glomerulonefrita paludică prezintă patogenetic un mecanism imun, prin depunerea de complexe antigen-anticorp în pereţii capilarelor glomerulare, „unul din exemplele cele mai bine demonstrate ale leziunilor renale prin complexe imune" (Raport OMS, 1975).

Se disting două forme de glomerulonefrită: acută, care apare, în formele acute de malarie, cu diverse specii de *Plasmodium*, şi cronică cu caracter progresiv, care apare mai ales în formele cronice de infecţie cu *Plasmodium malariae*.

Glomerulonefrita acută este tranzitorie, reversibilă şi apare la 1—2 săptămîni după debutul bolii paludice, cu oligurie şi proteinurie, şi dispare după aplicarea tratamentului antipaludic.

În imunofluorescenţă s-au observat depozite de imunoglobuline, mai ales de IgM şi complement, localizate la nivelul membranei bazale a capilarelor glomerulare (Bhamaraprati şi colab., 1975).

Glomerulopatia din infecţia cu *Plasmodium malariae* se prezintă sub forma unui sindrom nefrotic corticorezistent, cu evoluţie cronică (Adeniyi şi colab., 1970). Sindromul nefrotic a fost semnalat mai ales în Africa (Kibukamusoke şi colab., 1963; Word şi colab., 1969), majoritatea cazurilor prezentînd la biopsia renală o glomerulonefrită proliferativă. În imunofluorescenţă s-au evidenţiat depozite granulare de IgG, IgA şi IgM, C_3, fibrinogen şi antigen malaric (Word şi colab., 1969). Este

posibil ca patogenetic să intervină și factori genetici sau alți factori imunologici (factorul reumatoid, autoanticorpi ș.a.).

Parazitul malariei poate să constituie o sursă continuă de antigen responsabil de instalarea diverselor forme anatomo-clinice descrise de nefropatii glomerulare, de tipul glomerulonefritei membranoase, membrano-proliferative, endotelio-mezangiale sau cu leziuni glomerulare minime (Sitprija și colab., 1967).

T r a t a m e n t u l, în afară de antimalarice injectabile, constă din tratamentul preventiv al insuficienței renale și cel simptomatic al sindromului nefrotic.

14.30. *Sindromul nefrotic în schistosomiază (bilharzioză)*

Asocierea dintre schistosomiază (speciile *mansoni*, *haematobium*, *japonicum*) hepatosplenică și glomerulonefrită este în prezent bine stabilită (Andrade și Rocha, 1979). S-a demonstrat că această asociere apare la 10—15% din pacienții din zonele endemice (Andrade și colab., 1971), iar sindromul nefrotic este cea mai obișnuită formă de manifestare clinică a glomerulopatiei (Queiroz și colab., 1973; Rocha și colab., 1976; Andrade și Rocha, 1979; Segie și Ado, 1988).

14.30.1. Morfopatologie

Leziunile glomerulare constau dintr-o glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă difuză. La debut se constată o proliferare mezangială și îngroșări segmentare ale membranei bazale, cu depozite de imunoglobuline în imunofluorescență. Evoluția este progresivă, sub forma unei glomerulonefrite membranoase cu depozite dense glomerulare sau spre forma de scleroză glomerulară focală (Srichaikul și colab., 1975; Roach și colab. 1976).

14.30.2. Patogenie

Glomerulonefrita din schistosomiază are la bază un mecanism imun, prin depunerea de complexe imune în glomeruli (Hoshino-Shimizu și colab., 1976; Morieārti și Brito, 1977; Houba, 1979; Andrade și Rocha, 1979). Complexele imune conțin antigen schistosomial, anticorpi împotriva antigenului schistostomial, imunoglobuline și complement. Se consideră că antigenul este un polizaharid derivat din interstițiul parazitului (Rocha și colab., 1982). Glomerulopatia a fost demonstrată și experimental (Nash și colab., 1974; Dijeon și colab., 1979; Lopes și colab., 1981; Carvalho și colab., 1983).

14.30.3. Evoluția nefropatiei schistosomiale

În cazurile netratate, ea este progresivă, cu proteinurie, pînă la dezvoltarea lentă în cîțiva ani, a s i n d r o m u l u i n e f r o t i c (Hostetter și colab., 1981; Baldwin, 1982; Brenner, 1983).

14.30.4. Tratamentul

Necesită, pe lîngă medicația specifică antischistosomică (niridazol, lucantonă, oxamichină), și medicație imunosupresoare (costicosteroizi sau ciclofosfamidă (Hendrickse și Adeniyi, 1979; Ott și colab., 1983; Martinelli și colab., 1987). Aplicarea acestui tratament asociat pare să fie urmat de rezultate favorabile, cu dispariția antigenului din țesutul renal (Van Marck, 1983).

14.31. *Sindromul nefrotic în tripanosomiaze*

Sînt cunoscute două tipuri de tripanosomiază: africană (boala somnului), produsă de protozoare hemoflagelate (*Trypanosoma brucei gambiense* și *Trypanosoma brucei rhodesiense*), și cea sud-americană (boala Chagas), produsă de *Trypanosoma cruzi*. Modificările renale sînt însă extrem de rar simptomatice (proteinurie, s i n d r o m n e f r o t i c, insuficiență renală).

14.32. *Sindromul nefrotic în leishmanioză*

Leishmanioza este o boală cauzată de un protozoar flagelat din genul *Leishmania* și se transmite la om prin înțepăturile unor insecte (specii de *Phlebotomus*).

Manifestările renale se cunosc numai în leishmanoiza viscerală, produsă de *Leishmania donovani*, sub forma unei glomerulonefrite proliferative. Leziunile renale apar prin depunerea în glomeruli de IgG și C_3. Afectarea renală se poate traduce prin proteinurie de aproximativ 1 g/24 h și hematurie microscopică, iar alteori prin s i n d r o m n e f r o t i c și retenție azotată (Andrade și Labuki, 1972).

14.33. *Sindromul nefrotic în trichineloză*

Deși afectarea renală din trichineloză este mai puțin cunoscută, în cursul bolii pot apare leziuni clinico-biologice și funcționale renale.

În m i c r o s c o p i a o p t i c ă se observă uneori o glomerulită proliferativ-segmentară, proliferativ-membranoasă și hipercelularitate glomerulară segmentară sau difuză prin proliferarea celulelor endocapilare și prin inflitrat leucocitar. Ansele capilare sînt îngroșate, cu prezența în

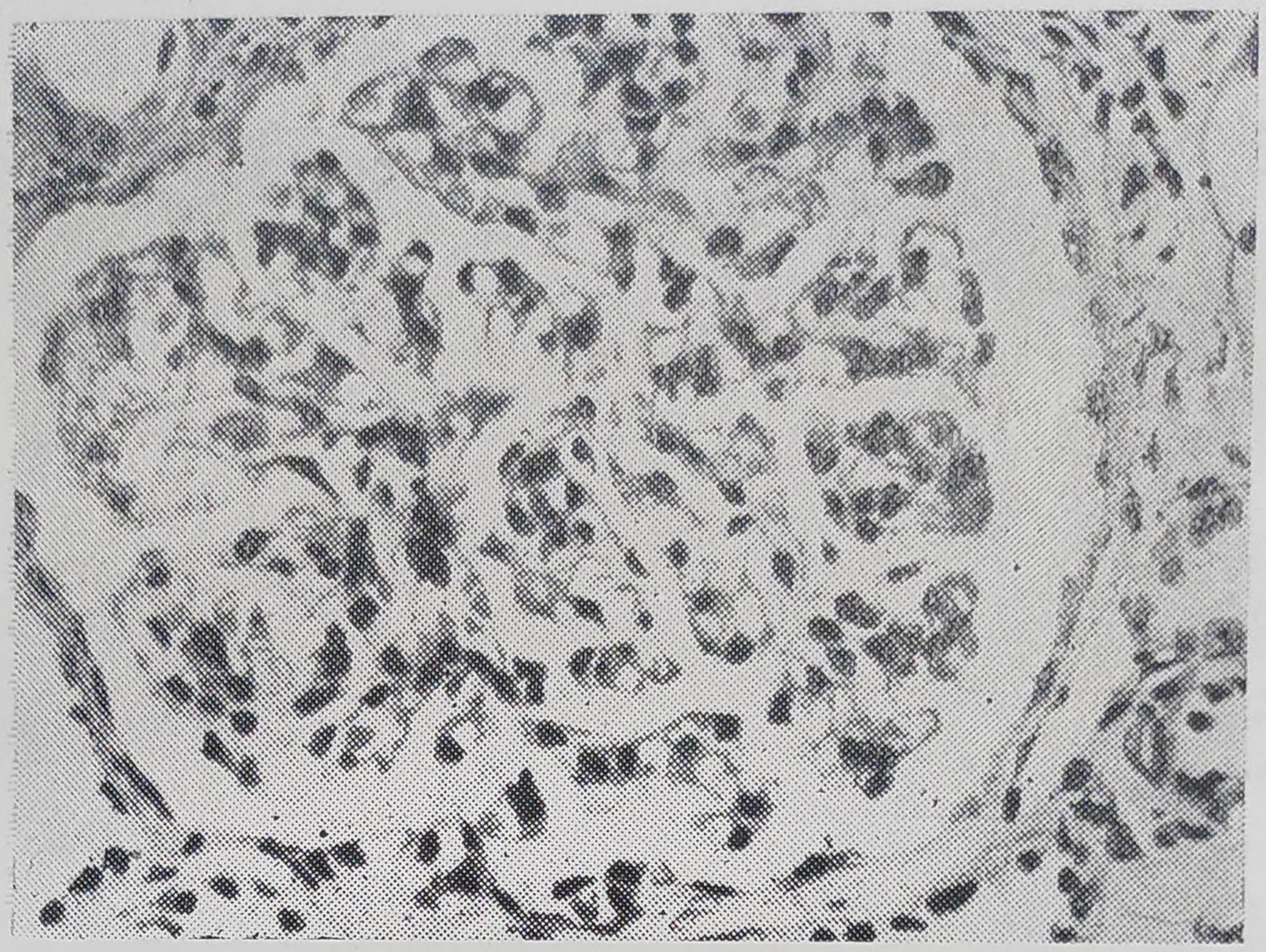


Fig. 14.34. — Glomerulonefrită proliferativă endotelio-mezangială în cursul infecţiei cu virus herpetic.

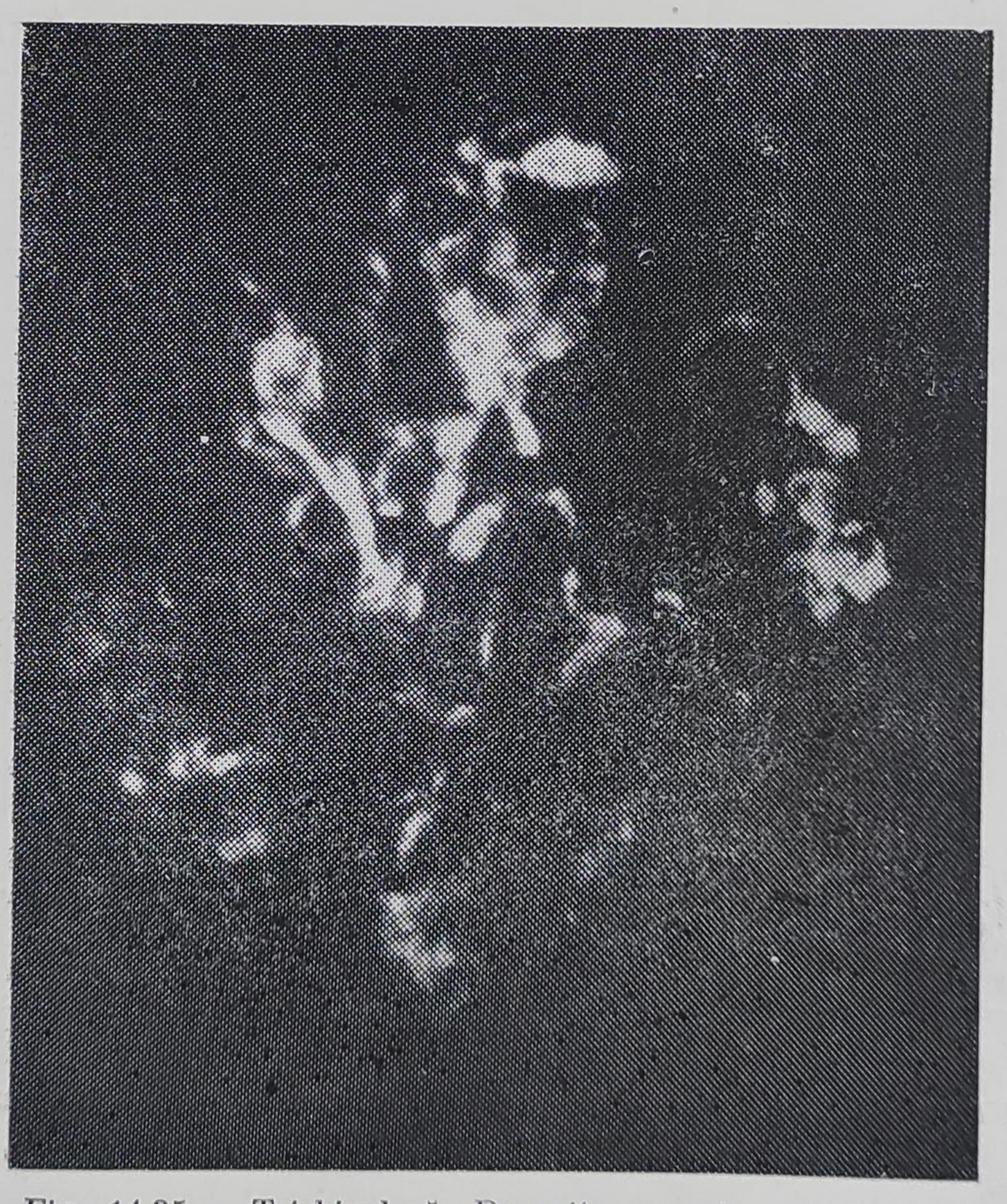


Fig. 14.35. — Trichineloză. Depozite granulare de IgG la nivelul capilarelor glomerulare. Imunofluorescenţă.

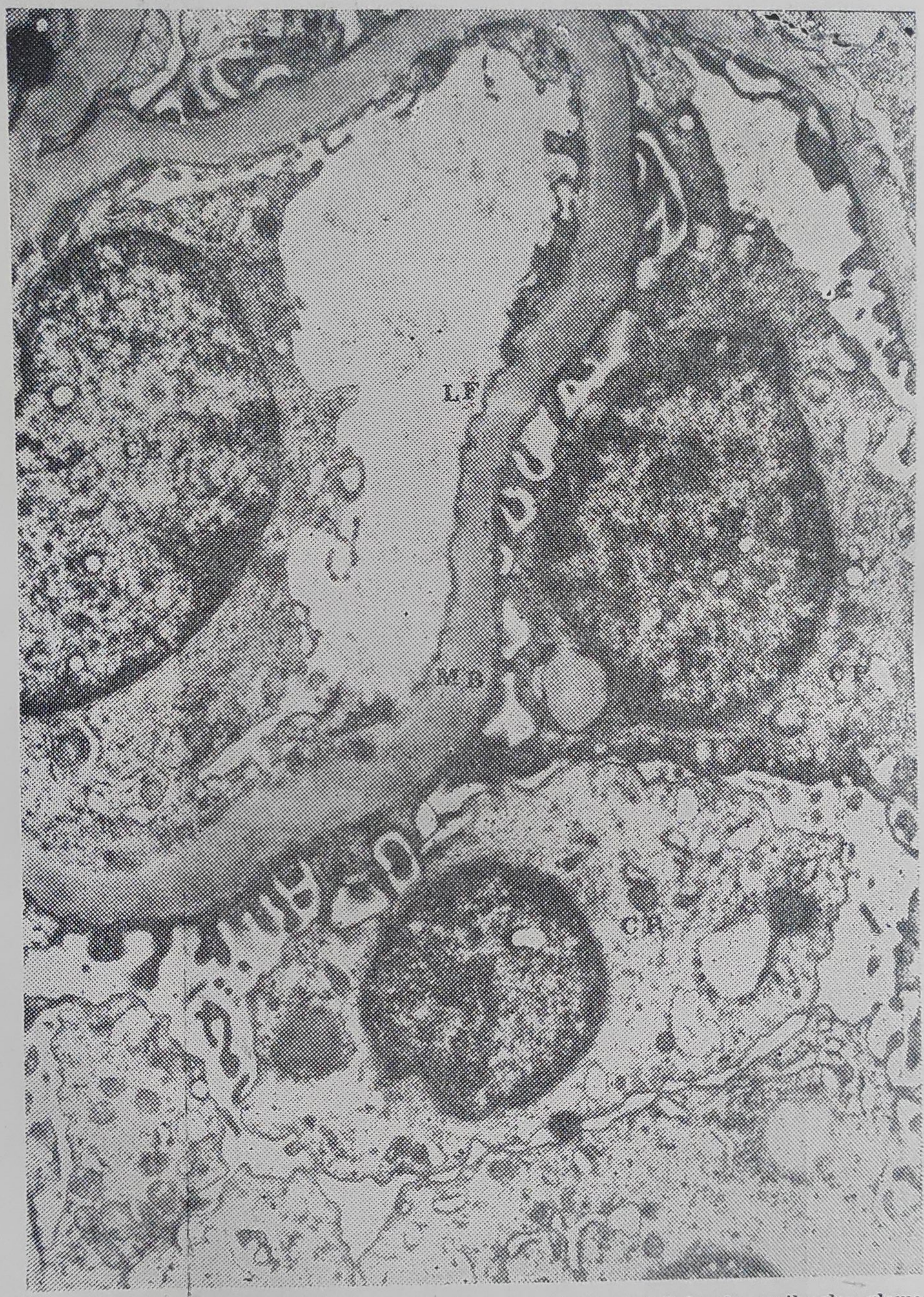


Fig. 14.36. — Nefropatie gravidică. Tumefierea celulelor endoteliale ale capilarelor glomerulare (ME × 10 000).

unele cazuri de trombi hialini intracapilari (Sitprija și colab., 1980) (fig. 14.35).

În microscopia electronică, membranele bazale ale capilarelor glomerulare prezintă îngroșări inegale și depozite electronodense subendoteliale și intramembranoase. În lumenul capilarelor glomerulare se observă infiltrate leucocitare, iar celulele endoteliale prezintă o distrofie vacuolară însoțită de conglutinarea trombocitelor aderente de *lamina fenestrata* (Levy, 1988).

În imunofluorescență s-au evidențiat unele cazuri cu depozite glomerulare intense de IgG și C_3 la nivelul membranelor bazale glomerulare și în mezangiu (Trandafirescu și colab., 1979).

14.33.1. Patogeneza manifestărilor renale

Este probabil imună, mecanism susținut de prezența în imunofluorescență a unor depozite imune. Dezvoltarea leziunilor renale este consecința depunerii de complexe imune circulante care au fost evidențiate și în ser. Scăderea complementului seric pledează în același sens. În producerea leziunilor glomerulare ar mai interveni și mecanisme alergice, așa cum o arată și creșterea concentrației de IgE în ser (Couland și colab., 1976).

14.33.2. Tabloul clinico-biologic

În majoritatea cazurilor, atingerea renală este ușoară și se manifestă doar prin proteinurie de intensitate redusă. Alteori proteinuria se asociază cu sindrom nefrotic și hematurie microscopică sau chiar macroscopică. Chiar în cazurile cu manifestări clinico-biologice discrete, morfopatologic poate exista un tablou tipic de nefropatie glomerulară proliferativă, endotelio-mezangială sau membrano-proliferativă (Guattery și colab., 1956 ; Schoenfeld și colab., 1967 ; Charmot și colab., 1976 ; Trandafirescu și colab., 1979 ; Sitprija și colab., 1980).

14.33.3. Evoluția

Este de obicei benignă. În rare cazuri este posibilă o evoluție severă către insuficiență renală, uneori latentă (Sitprija și colab., 1980).

14.33.4. Tratamentul

Se adresează bolii de bază (piperazină, thiabendazol și derivați de carbamazină). Afectarea renală se va trata simptomatic, iar patogenetic va fi recomandată corticoterapia la cazurile fără insuficiență renală.

14.34. *Sindromul nefrotic în filarioză*

Infecția filariozică, frecventă în Africa, duce la instalarea bolii loa-loa și a oncocerciazei, care sînt asociate uneori cu leziuni glomerulare și s i n d r o m n e f r o t i c, proteinurie și/sau insuficiență renală.

M o r f o p a t o l o g i c s-au evidențiat la biopsia renală leziuni glomerulare minime, proliferative, mezangiale, membranoase și membrano-proliferative, iar în i m u n o f l u o r e s c e n ț ă s-au descris depozite de imunoglobuline și C_3.

II d. FUNGICE

I. Romoșan, M. Voiculescu

14.35. *Sindromul nefrotic în candidoză*

Afectarea glomerulară poate apare rareori în candidoza mucocutanată, traducîndu-se prin proteinurie de 0,5—2,35 g/24 de ore și episoade tranzitorii de insuficiență renală oligurică. Biopsia renală a arătat în aceste cazuri o glomerulită lobulară cu depozite dense intramembranoase și material antigenic de *Candida albicans* în mezangiu (Levy, 1988).

III. ALTE CAUZE

14.36. *Sindromul nefrotic din nefropatiile glomerulare toxice*

I. Romoșan, O. Golea

Diverse medicamente, cît și unele substanțe chimice pot fi cauza unor nefropatii glomerulare toxice (tabelul nr. 14.10).

Tabelul nr. 14.10

Medicamentele și substanțele chimice care pot cauza nefropatii glomerulare (după Treser și colab., 1974 ; Glassock, 1981 ; Humes și Weinberg, 1986 ; Druet și colab., 1988)

- Trimetadion și parametadion
- Medicamente avînd în compoziție gruparea sulfhidril (D — penicillamină, tiopronin, 5-tiopiridoxin, piritioxin, captopril)
- Săruri de litiu
- Probenecid
- Amfetamine
- Puromicină
- Sulfamide
- Tolbutamid
- Clorpropamid
- Fenindion
- Colchicină
- Corticosteroizi
- Antiinflamatoare nesteroidiene
- Metimazol
- Allopurinol
- Fenilbutazonă
- Heroină
- Morfină
- Cocaină
- Pentazocină
- Metale grele și compușii lor (mercur, plumb, aur, bismut, taliu, cadmiu și argint)
- Solvenți organici și hidrocarburi (benzină, vopsele)
- Pesticide
- Insecticide
- Detergenți
- Perclorat

Afectarea glomerulară apare la cîteva săptămîni, luni sau chiar ani de la expunerea la toxic sau medicament, nu pare să fie legată de doză și se manifestă clinic prin sindrom nefrotic, hematurie și insuficiență renală progresivă.

14.36.1. Patogeneza

Ar putea fi explicată prin efectele toxice directe asupra glomerulilor sau tubilor renali sau prin mecanism imun. Se constată că mecanismul patogenetic dominant este legat de depunerea de complexe imune toxice la nivelul glomerulilor. Complexele imune s-ar produce în urma alterării anumitor proteine tisulare, care stimulează producerea de autoanticorpi. Acest mecanism este legat mai ales de intoxicația cu droguri, compuși organici sau anorganici ai metalelor grele și penicilamină (Glassock, 1981 ; Stachura și colab., 1983). S-a demonstrat că aurul și penicilamina pot

produce chiar o leziune tubulară directă, iar tubii alterați ar putea elibera un antigen autolog încă neindentificat și care ar duce la formarea de complexe imune (Germuth și Rodriguez, 1973).

14.36.2. Tabloul clinic

Este foarte variat, traducîndu-se prin proteinurie izolată, sindrom nefritic cronic sau sindrom nefrotic.

În ceea ce privește forma anatomo-clinică, substratul lezional poate fi cu leziuni minime, segmentare și focale, membranoase, membrano-proliferative tip I sau II și depuneri de amiloid. Deși același agent toxic poate duce la leziuni glomerulare diverse, totuși predomină anumite tipuri histologice (tabelul nr. 14.11).

Tabelul nr. 14.11

Tipuri histologice glomerulare asociate cu sindrom nefrotic datorate unor substanțe medicamentoase (după Cheigh, 1981; Kleinknecht și colab., 1980; Romoșan, 1984)

Tipul proliferativ	
(mezangial sau membrano-proliferativ)	
— Heroina	— Penicilina
— Clorpropamida	— Sulfamide
— Metamfetamina	— Pentazocina
— Penicilamina	
Tipul membranos	
— Colchicina	— Mercurul
— Captoprilul	— Penicilamina
— Aurul	— Litiul
Tipul cu hialinoză segmentară și focală	
— Corticosteroizii	— Cocaina
— Heroina	— Amfetamina
— Morfina	
Tipul cu leziuni minime	
— Parametadionul	— Trimetadionul
— Puromicina	— Metimazolul
Tipul cu depunere deamiloid	
— Heroina	— Morfina

Sindromul nefrotic poate fi moderat și tranzitoriu sau, dimpotrivă, sever și progresiv. Funcția renală este de obicei păstrată și se pot asocia manifestări extrarenale sugestive pentru o reacție toxică (eritem cutanat, artralgii, eozinofilie ș.a.). Sindromul nefrotic regresează sau dispare

după îndepărtarea toxicului sau medicamentului cauzal, dar în unele cazuri poate persista timp mai îndelungat o proteinurie ușoară sau redusă (Glassock, 1981).

14.36.3. Evoluția

Este de obicei favorabilă dacă se suspendă acțiunea toxicului și doar în rare cazuri duce la cronicizare și insuficiență renală cronică terminală (Treser și colab., 1974). Unele nefropatii glomerulare toxice prezintă anumite particularități.

Compușii organici sau anorganici de *mercur* pot duce uneori la leziuni renale, traduse prin proteinurie și sindrom nefrotic. Sustratul histologic este reprezentat de leziuni minime, membranoase (Williams și Bridge, 1958) și proliferative difuze (Kimbumamu-Soke și colab., 1974). În imunofluorescență s-au evidențiat de-a lungul capilarelor glomerulare depozite de IgG și C_3. În acest sens este cunoscută posibilitatea apariției sindromului nefrotic după utilizarea diureticelor mercuriale în tratamentul insuficienței cardiace congestive (Burston și colab., 1958; Cameron și Trounce, 1963), laxativelor mercuriale sau a cremelor cosmetice aminomercuriale (Barr, 1972). Manifestarea clinico-biologică a nefropatiei ar putea fi explicată prin modalitatea de expunere la toxic: o agresiune mai importantă pe un interval scurt de timp duce la instalarea insuficienței renale acute prin necroză tubulară acută, în timp ce o expunere cronică, chiar la doze mai mici, duce la proteinurie și sindrom nefrotic, care traduc o afectare glomerulară.

Aurul sub forma compușilor administrați în poliartrita reumatoidă poate duce la complicații renale, manifestate prin proteinurie și sindrom nefrotic, avînd frecvent ca substrat o glomerulopatie membranoasă (vezi sindromul nefrotic în poliartrita reumatoidă).

Utilizarea *litiului* în tratamentul psihozelor maniaco-depresive și depresiei endogene se poate asocia în unele cazuri cu efecte toxice renale (Dias și Hocken, 1972; Evan și Ollerich, 1972; Lavender și colab., 1973; Jenner și Mac Neil, 1975; Hansen și colab., 1975).

Examenul histologic după biopsia renală arată alterații tubulare și/sau fibroză interstițială și leziuni glomerulare diverse, de la glomeruli optic normali pînă la glomeruli total hialinizați (Schou și colab., 1979; Hansen și colab., 1977; Hestbech și colab., 1977; Fillastre și colab., 1988).

14.36.4. Clinico-biologic

Se relatează frecvent apariția poliuriei și mai rar a proteinuriei și a sindromului nefrotic (Duflot și colab., 1973), de obicei asociat cu leziuni glomerulare minime (Dias și Hocken, 1972; Richman și colab., 1980) și fuziunea proceselor podocitare în microscopie electronică (Alexander și Martin, 1981).

Evoluția are loc spre insuficiență renală cronică în cazul în care nu se oprește administrarea litiului.

14.36.5. Tratamentul

Cel preventiv constă în controlul proteinuriei și a funcției renale la bolnavii care se administrează litiu o perioadă mai îndelungată, respectiv întreruperea litiului și uneori aplicarea corticosteroizilor la cei la care s-a instalat atingerea renală (Fryö și Sedvall, 1975 ; Hestbech și colab., 1977 ; Fillastre și colab., 1988).

Bismutul, folosit în trecut sub formă de săruri în tratamentul luesului, poate duce la sindrom nefrotic, asociat cu insuficiență renală progresivă și evoluție spre deces (Caerwinscki și Ginn, 1964).. Tratamentul cu dimercaprol (BAL) poate avea uneori rezultate favorabile.

Taliul, ingerat accidental, poate duce la hematurie și glomerulonefrită cu proteinurie și sindrom nefrotic.

Unele a n t i c o n v u l s i v a n t e (mesantion, trimetadion și parametadion) pot duce la instalarea sindromului nefrotic după cîțiva ani de utilizare continuă (Millichap și Kirman, 1953). Proteinuria dispare de obicei după întreruperea tratamentului și poate reapare la reintroducerea acestuia.

Unele a n t i i n f l a m a t o a r e n e s t e r o i d i e n e (ibuprofen, naproxen, fenoprofen, diclofenac, sulindac, tolmetin, aldofenac, zomepirac, indometacin, piroxicam) pot duce la instalarea unor *nefrite interstițiale acute* (NIA) *cu sindrom nefrotic*. NIA are caracterele tipice de hipersensibilizare (febră, rash cutanat, eozinofilie, eozinofilurie, proteinurie, hematurie și un deficit funcțional renal variabil). Sindromul nefrotic se însoțește de hipertensiune arterială și insuficiență renală la aproximativ 75% din cazuri. P a t o g e n e z a nu este precizată. Este posibilă existența unui efect toxic direct asupra celulelor epiteliale glomerulare și a unui efect ischemic datorat inhibiției de prostaglandine. Inhibiția sintezei de prostaglandine ar mai permite și o activitate necontrolată a limfocitelor T, cu producție crescută de limfokine și factori de permeabilitate vasculară, care ar explica apariția proteinuriei. Substratul h i s t o l o g i c al leziunilor glomerulare este reprezentat, în majoritatea cazurilor, de leziunile minime. P r o g n o s t i c u l este favorabil, în majoritatea cazurilor, cu dispariția manifestărilor renale în 2—3 luni. T r a t a m e n t u l cu corticosteroizi ar fi recomandabil la pacienții la care la biopsia renală arată o inflamație interstițială importantă sau la care insuficiența renală nu se ameliorează după întreruperea administrării drogului antiinflamator care a produs nefropatia.

D-p e n i c i l a m i n a, utilizată ca agent chelator în boala Wilson, cistinurie, artrita reumatoidă, hepatita cronică activă și intoxicația cu plumb, poate produce, în 4—18 luni de tratament, leziuni glomerulare membranoase sau membrano-proliferative (Bacon și colab., 1976 ; Dische și colab., 1976). Clinico-biologic, apar proteinuria sau sindromul nefrotic, a căror frecvență este de 20% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu acest drog conținînd grupări sulfhidrice (Day și Golding, 1974). Mecanismul patogenetic este probabil prin complexe imune circulante.

P u r o m i c i n a. Deși nu mai este folosit în practica clinică, aminonucleotidul de puromicină se utilizează experimental în producerea proteinuriei și a sindromului nefrotic.

Heroina, în caz de utilizare abuzivă, prelungită, poate duce la proteinurie și sindrom nefrotic avînd o evoluție progresivă spre insuficiență renală cronică în decurs de cîteva luni sau cîțiva ani. De obicei predomină la bărbații tineri (8 : 1 față de femei). IgM serică poate fi crescută, complementul seric este obișnuit normal, iar substratul histologic divers (glomerulosclerozăfocală, leziuni membrano-proliferative tip I sau II, membranoase, minime, amiloidoză). Predomină însă o glomerulopatie cu hialinoză segmentară și focală asociată cu leziuni tubulo-interstițiale cronice (Fillastre și colab., 1988).

Captoprilul este un medicament inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I, folosit de obicei în tratamentul hipertensiunii arteriale dificil de controlat prin multiple asocieri antihipertensive. Utilizarea îndelungată (peste 5—8 luni) a captoprilului se poate asocia cu apariția proteinuriei (peste 1 g/24 de ore) la 1—1,2% din pacienți (Prins și colab., 1979; Case și colab., 1980) și a sindromului nefrotic în 0,3—0,6% din cazuri. Substratul histologic este reprezentat de prezența lezirnilor membranoase, iar patogeneza nu este cunoscut (Textor și colab., 1982). Deși evoluția are loc rareori către insuficiență renală, se recomandă întreruperea administrării captoprilului dacă proteinuria depășește 1 g/24 de ore (Humes și Weinberg, 1986).

S-a mai relatat rareori apariția unor leziuni glomerulare asociate cu sindrom nefrotic și după utilizarea altor medicamente : tolbutamid (Schnall și Weiner, 1958), probenecid (Ferris și colab., 1981), perclorat (Lee și colab., 1961; Vernier și colab., 1961), fenindionă (Tait, 1960), clorpropamidă, tiopronină, piritioxină, metimazol (Appel și colab., 1982), procainamidă, hidralazină, oxazolidinedionă, etosuximidă, levamisol ș.a. (Fillastre și colab., 1988).

Tratamentul nefropatiilor glomerulare toxice se bazează în primul rînd pe suspendarea expunerii în continuare la acțiunea toxicului și măsuri simptomatice, corticoterapia fiind eficientă doar în unele cazuri (Mc Enery și colab., 1980; Fillastre și colab., 1988).

14.37. *Sindromul nefrotic de cauze alergice*

I. Romoșan

În anul 1957, Rytand și Cox au observat apariția sindromului nefrotic într-un caz prezentînd „febră de fîn". Ulterior s-au mai comunicat și alte cazuri în care sindromul nefrotic s-a datorat unor cauze alergice :

— *polenuri* (Hardwicke și colab., 1959; Williamson, 1970; Witting și Goldman, 1970; Reeves și colab., 1975; Montis și colab., 1976; Rytand și Cox, 1977; Lagrue și colab., 1983);
— *praf de casă* (Bariety și colab., 1966; Laurent și colab., 1981);
— *înțepături de insecte și păr de animale* (Rytand, 1955; Venters și colab., 1961; Reisman, 1983);
— *vaccinarea antipoliomielitică și antivariolică* (Rohwedder și Volzke, 1963; Romoșan și colab., 1984);
— *mușcătura de șarpe* (Steinbeck, 1960);

— administrarea parenterală de *globulină antilimfocitară* sau *substanțe de constrast radiologice* (Lagrue și colab., 1983);
— *alergeni alimentari*, cum sînt proteinele din lapte și ouă (Richards și colab., 1977; Sandberg și colab., 1977);
— *alergeni de contact* (Oehling, 1980).

Totuși, în rare cazuri, fenomenele de hipersensibilitate la unul sau mai mulți dintre alergenii enumerați determină în mod sigur apariția sindromului nefrotic. De multe ori, factorii alergici constituie doar factorul favorizant sau precipitant al apariției nefrozei lipoidice.

Astfel, s-a demonstrat anamnestic și prin teste cutanate că 44—66% din copii cu SN prezintă antecedente familiale de alergie (astm, urticarie, eczeme, rinită cronică alergică) și nivele crescute ale IgE serice (Groshong și colab., 1973; Lagrue și colab., 1974; Mansfield și colab., 1980; Trompeter și colab., 1980; Meadow și Sarsfield, 1981; Lagrue și colab., 1981; Meadow și colab., 1981).

Majoritatea cazurilor apar la copii, SN este de obicei pur, iar leziunile glomerulare sînt minime (Meadow și Starsfield, 1981). Rareori evoluția are loc către insuficiență renală, aceste cazuri avînd de obicei ca substrat histologic o scleroză glomerulară focală (Hamburger și colab., 1976; Glassock și colab., 1981).

Mecanismul prin care alergia duce la instalarea proteinuriei și a SN este legat de tulburarea permeabilității capilare glomerulare. Deși nu s-au evidențiat în microscopia optică leziuni ale peretelui capilar, există probabil modificări ultrastructurale. Este posibilă și intervenția unui proces imun, care prin hipersensibilitatea legată de IgE poate duce la eliberarea de diverși mediatori celulari (histamină, serotonină) din mastocitele și bazofilele țesutului interstițial renal (Carrie și colab., 1981). În unele cazuri s-au observat în imunofluorescență chiar depozite granulare de IgE (Gerber și Paronetto, 1971).

În ciuda prognosticului în general bun, al SN de cauză alergică există încă probleme terapeutice legate mai ales de durata prelungită de administrare a corticosteroizilor. În cazurile corticorezistente pot apare în plus efecte secundare legate de utilizarea agenților alkilanți. Din aceste motive, cel mai important obiectiv diagnostic și terapeutic la acești pacienți îl reprezintă depistarea alergenilor și îndepărtarea acestora (Lagrue și colab., 1981). În lipsa unui tratament activ, unele cazuri pot evolua spre insuficiență renală terminală.

Din punct de vedere practic, este importantă supravegherea alergologică a cazurilor de la debutul bolii, paralele cu efectuarea probelor funcționale, biologice și biopsiei renale. În plus, se va utiliza corticoterapie imediat după stabilirea diagnosticului, eficiența acestei terapii fiind bine stabilită. Tratamentul antialergic se poate aplica în caz de eșec al corticoterapiei sau drept terapie adjuvantă (Paupe și Charpin, 1980).

S-au mai utilizat la unele cazuri prostaglandinele E_2 și $F_{2\alpha}$ (Pauțescu și colab., 1984), desensibilizarea specifică sau tratament antialergic nespecific cu cromoglicat disodic, ketotifen, doxantrazol și antihistaminice (Meadow și Sarsfield, 1981).

14.38. *Sindromul nefrotic în neoplazii*

I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea

14.38.1. Sindromul nefrotic în boli neoplazice extrarenale

Diverse neoplasme extrarenale se pot asocia frecvent cu manifestări renale şi uneori cu sindrom nefrotic (Lee şi colab., 1966 ; Asamer şi colab., 1974 ; Row şi colab., 1975).

Astfel de anomalii renale pot fi întîlnite în diverse cancere viscerale : pulmonar, mamar, uterin, ovarian, gastric, colo-rectal, hepatic, faringian, esofagian, pancreatic. De asemenea, în melanoame maligne şi rabdomiosarcoame. Chiar anumite cancere renale proprii (tumora Wilms) se pot complica prin determinări glomerulare secundare. În *mycosis fungoides*, în stadiul de generalizare, s-au evidenţiat leziuni renale în aproximativ 50% din cazuri (Rappaport şi Thomas, 1974).

14.38.1.1. **Morfopatologie.** Glomerulii prezintă o mare varietate de leziuni în cursul bolilor neoplazice : leziuni glomerulare minime (asociate cu limfoame maligne, carcinoame hepatice, carcinoame ale colonului), membrano-proliferative (în carcinoame gastrice, bronşice, hepatice), proliferative difuze (în carcinoame de tip epidermoid, melanoame şi rabdomiosarcoame) (Zollinger şi Mihatsch, 1978). Carcinomul bronhopulmonar, gastric şi de colon induc de obicei (70%) leziuni glomerulare de tipul unei glomerulopatii m e m b r a n o a s e (GM) sau leziuni glomerulare minime cu imunofluorescenţă negativă (Gemuth şi Rodriguez, 1973 ; Da Costa şi colab., 1974 ; Torres şi Donadio, 1988). În m i c r o s c o p i e e l e c t r o n i c ă apar, în mod tipic, în GM depozite electronodense subepiteliale, iar în i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă depuneri de IgG şi mai rar de IgA, IgM şi C_3.

14.38.1.2. **Patogeneza** leziunilor glomerulare din bolile neoplazice este complexă şi pot fi implicate mai multe mecanisme, însă deseori intervine un mecanism imun. S-au evidenţiat depozite imune la nivelul membranei bazale glomerulare şi/sau în mezangiu în care s-a demonstrat prezenţa unor anticorpi împotriva unor antigene tumorale sau chiar prezenţa unor antigene tumorale, cum ar fi antigenul carcinoembrionar în cancerul de colon (Constanza şi colab., 1973). Mecanismul prin complexe imune antigen-anticorp antitumorali poate să intervină în majoritatea leziunilor glomerulare constatate în diverse carcinoame (Lewis şi colab., 1971 ; Couser şi colab., 1974 ; Ozawa şi colab., 1975 ; Glassock, 1979 ; Cotran şi colab., 1986). De altfel s-a evidenţiat frecvent (90%) prezenţa de complexe imune circulante solubile, demonstrabile precoce în cursul evoluţiei unor boli neoplazice. Apariţia glomerulopatiei prin complexe imune ar putea fi şi expresia unei autoimunităţi faţă de antigene normale, cum ar fi de exemplu factorul antinuclear (Higgins şi colab., 1974) sau un antigen specific tisular, antigenul epitelial tubular renal (Eagen şi Lewis, 1977). O altă alternativă ar fi implicarea unui antigen viral tumoral (Sutherland şi Mardinay, 1973). Unele carcinoame se pot asocia cu coagularea intra-

vasculară diseminată, care poate reprezenta un mecanism patogenetic important în producerea leziunilor glomerulare datorită eliberării unor substanţe tromboplastinice (Brain și colab., 1971).

14.38.1.3. **Tabloul clinico-biologic.** În diverse tumori solide (de glandă mamară, tiroidă, colon, prostată, stomac, uter, pulmon ș.a.) poate fi interesată și artera renală, cu hipertensiune reno-vasculară, sau vena renală, ducînd la apariția sindromului nefrotic (Loughridge și Lewis, 1971). Într-un grup de 128 de pacienți cu carcinom bronhogenic, 2,3% au prezentat sindrom nefrotic (Da Costa și colab., 1974).

Nefropatia glomerulară care survine în diverse cancere este deseori membranoasă (90% din cazuri), dar pot apărea și alte tipuri anatomopatologice (leziuni minime, proliferative difuze, lobulare ș.a.). Modificările glomerulare pot constitui uneori prima manifestare a unui proces neoplazic (Lee și colab., 1966 : Row și colab., 1975). În aproximativ 10% din leziunile glomerulare asociate cu diverse neoplasme nu apar manifestări clinice, diagnosticul fiind doar histologic. În rest, simptomul cel mai obișnuit întîlnit este proteinuria, care se poate instala insidios și se asociază ulterior cu edeme sau cu tabloul clinico-biologic al unui sindrom nefrotic. Asocierea unui sindrom nefrotic cu o boală neoplazică este relativ frecventă, fiind apreciată între 9—11% (Lee și colab., 1966 ; Loughridge și Lewis, 1971 ; Krupp, 1977). Clinic, debutul sindromului nefrotic secundar unei neoplazii poate fi insidios, cu proteinurie și anasarcă. Aceasta impune ca, în toate cazurile de sindrom nefrotic aparent primitiv, care survine la bolnavi peste 40 de ani sau mai în vîrstă, să se cerceteze cu atenţie eventualitatea existenței unui proces malign, îndeosebi dacă nefropatia glomerulară este membranoasă, deoarece nefropatia poate fi manifestarea revelatoare a cancerului (Lee și colab., 1966 ; Hopper, 1974 ; Friedman și Adler, 1979 ; Georgescu, Mănescu, Romoșan, 1983).

14.38.1.4. **Prognosticul** sindromului nefrotic datorat unei boli neoplazice este grav, supraviețuirea fiind în medie de 3—8 luni de la prima manifestare a tumorii (Straub și colab., 1966 ; Lee și colab., 1966 ; Eagen și Lewis, 1977).

14.38.1.5. **Tratamentul** nefropatiei glomerulare cu sindrom nefrotic asociată unei neoplazii extrarenale este pe de-o parte simptomatic(restricție salină și diuretice), iar pe de altă parte acela al neoplasmului (chirurgical, chimio- și/sau radioterapie).

S-a observat în rare cazuri chiar vindecarea sindromului nefrotic cu leziuni membranoase după rezecția unui carcinom gastric (Cantrell, 1969) și remisiunea unor cazuri de sindrom nefrotic cu leziuni minime sau membranoase după îndepărtarea unor carcinoame de colon, la care s-a constatat dispariția antigenelor tumorale și depozitelor imune renale (Plager și Stunzman, 1970 ; Fichman și Bethune, 1973).

Amiloidoza renală secundară din diverse neoplasme extrarenale (cancer rectal, uterin, pulmonar, esofagian) are o incidență mult mai redusă decît în hemopatiile maligne, fiind apreciată între 0,25—0,60% (Kimball, 1961 ; Azzopardi și Lehner, 1966). Dimpotrivă, hipernefromul se poate asocia în 50% din cazuri cu amiloidoza renală (Kyle și Bayrd, 1975). Amiloidoza renală se poate manifesta clinic prin proteinurie sau sindrom nefrotic cu rinichi măriți de volum. Hematuria apare rareori, însă leuco-

cituria microscopică este o constatare frecventă. Sindromul nefrotic poate avea drept particularităţi lipsa hipercolesterolemiei şi asocierea frecventă cu hipertensiunea arterială şi poate duce deseori la insuficienţă renală şi uremie. Depunerea de amiloid este iniţial glomerulară, în mezangiu şi membrana bazală glomerulară, dar poate ulterior, în cazuri avansate, să intereseze întreg ghemul capilar glomerular (Luke şi colab., 1969).

T r a t a m e n t u l amiloidozei renale secundare bolilor neoplazice nu este specific, dar uneori se poate obţine o regresiune a infiltraţiei intrarenale amiloide în cazul opririi evoluţiei neoplasmului primar (Cohen şi colab., 1975).

14.38.2. Sindromul nefrotic în hemopatii maligne

Afectarea renală poate surveni atît în unele hemopatii maligne ale ţesutului mieloid (leucemie mieloidă cronică, leucemii acute mieloblastice), ca şi în anumite hemopatii maligne ale ţesutului limfoid (leucemii limfoide cronice, leucemii acute limfoblastice, boală Hodgkin, limfosarcoame, sarcom Burckitt şi reticuloze maligne). Cunoaşterea acestui fapt este importantă în practică, deoarece manifestările anatomo-clinice renale pot apare drept complicaţii ale acestor hemopatii, iar alteori pot prezenta manifestări revelatoare ale bolii, înaintea apariţiei unor semne clinico-biologice specifice hemopatiei.

În limfoame şi leucemii au fost observate diverse forme de nefropaţie glomerulară, în afară de cazurile de amiloidoză sau de alterări glomerulare asociate unei tromboze a venei cave sau a venei renale.

Leziunile glomerulare asociate cu proteinurie şi/sau sindrom nefrotic au fost relatate în leucemia limfatică cronică (Scott, 1957; Brodovski şi colab., 1968; Mandalenakis şi colab., 1971; Cameron şi Ogg, 1974; Dathan şi colab., 1974; Zollinger şi Mihatsch, 1978; Gilboa şi colab., 1979; Feeally şi colab., 1981; Gouet şi colab., 1982; Strippoli şi colab., 1982; Touchard şi colab., 1984; Dabbs şi colab., 1986), cît şi în macroglobulinemia Waldenström (Verroust şi colab., 1982). Studiile în imunofluorescenţă au arătat existenţa unor depozite glomerulare de imunoreactanţi (Cameron şi Ogg, 1974; Dathan şi colab., 1974; Gilboa şi colab. 1979; Touchard şi colab., 1984). S-a găsit frecvent o crioglobulinemie de tip I sau II, în concordanţă cu depozitele monoclonale glomerulare, asociate uneori cu leziuni proliferative endocapilare sau membrano-proliferative (Gilboa şi colab., 1979; Gouet şi colab., 1982; Verroust şi colab., 1982; Dabbs şi colab., 1986; Jacquot şi colab., 1987).

Afectarea glomerulară este mult mai frecventă în boala Hodgkin, unde se întîlneşte frecvent (50% din cazuri) o glomerulopatie cu leziuni minime, care se găseşte mult mai rar în asociere cu alte limfoame şi leucemii (Ghosh şi Muehrcke, 1970; Sherman şi colab., 1972; Hyman şi colab., 1973; Eagen şi Lewis, 1977; Jaquot şi colab., 1987). Glomerulopatia cu leziuni minime este asociată frecvent cu sindrom nefrotic şi are o evoluţie paralelă cu aceea a bolii Hodkin (Moorthy şi colab., 1976). Sindromul nefrotic prezintă recăderi şi remisiuni legate de recăderile şi remisiunile bolii Hodgkin tratată prin iradiere sau chimioterapie (Routledge şi colab., 1976). Legătura dintre cele două afecţiuni ar putea să ţină

de limfocitele T. În cursul bolii Hodgkin s-au evidențiat o hiperactivitate a limfocitelor T supresoare, precum și prezența unui factor care inhibă migrarea macrofagelor. Studiile în imunofluorescență nu arată depuneri de imunoglobuline, ceea ce ar sugera că leziunea glomerulară nu este de natură imună în boala Hodgkin, spre deosebire de sindromul nefrotic asociat cu alte tumori. Este posibil ca mecanismul de apariție al sindromului nefrotic în limfogranulomatoza malignă să fie de natură toxică, existînd unele date care arată că o anumită clasă a limfocitelor T secretă substanțe care alterează permeabilitatea membranei bazale glomerulare și/sau influențează funcția podocitară. Alte date sugerează că leziunile minime ar putea reprezenta un stadiu precoce al unei glomerulopatii progresive, care, în cursul evoluției, poate prezenta proliferare endotelială și mezangială, precum și depozite de imunoglobuline (IgG, IgM) și complement (C_3, C_4) la nivelul peretelui capilar glomerular și mezangial (Hyman și colab., 1973; Shalhoub, 1974; Rossi și colab., 1982; Walker și colab., 1983). Nefropatia glomerulară poate fi uneori doar o constatare histologică, fără să prezinte manifestări clinico-biologice.

E v o l u ț i a glomerulopatiei cu leziuni minime este foarte lentă, dar ulterior se poate dezvolta hialinoza segmentară și focală (Suki, 1976). În cazuri mai rare, boala Hodgkin se poate asocia cu alte tipuri histologice de glomerulonefrită (membranoasă, segmentară și focală sau membranoproliferativă) (Kramer și colab., 1981; Rossi și colab., 1982; Watson și colab., 1983; Walker și colab., 1983). Leziuni similare pot fi întîlnite în alte limfoame și leucemii (Feehally și colab., 1981).

A m i l o i d o z a asociată cu boala Hodgkin și alte limfoame maligne este de mult timp cunoscută. Incidența amiloidozei în boala Hodgkin este de 3—11% (Richmond și colab., 1962; Cameron și Ogg, 1974; Gilboa și colab., 1979; Touchard și colab., 1984). Incidența amiloidozei în limfoame și leucemii pare să fie în scădere, ceea ce ar putea fi consecința tratamentului mai agresiv aplicat în prezent (Eagen și Lewis, 1977; Glassock, 1979; Strippoli și colab., 1982; Dabbs și colab., 1986). Trebuie menționat însă că, în aceste boli, tratamentul cu droguri imunosupresoare poate accelera și agrava considerabil evoluția amiloidozei (Spain, 1956; Dabbs și colab., 1986).

14.39. *Sindromul nefrotic în preeclampsie*

I. Romoșan

Femeile gravide pot prezenta numeroase nefropatii preexistente care duc la instalarea sindromului nefrotic, însă preeclampsia (toxemia preeclampsică) este cea mai obișnuită cauză a sindromului nefrotic și singura afecțiune specific legată de sarcină. Prevalența preeclampsiei este de 5—7% din totalitatea sarcinilor (Lindheimer și Katz, 1981; Ferris, 1984). Diagnosticul preeclampsiei se bazează pe asocierea hipertensiunii au proteinuria și edemele de obicei în timpul celui de-al treilea trimestru al sarcinii.

14.39.1. Morfopatologie

În preeclampsie, aspectul cel mai caracteristic îl constituie modificările glomerulare neinflamatorii, reprezentate de hipertrofia glomerulilor, reducerea lumenului capilar și ischemie, îngroșarea pereților capilari, turgescența celulelor endoteliale (endoterliază glomerulară), lărgirea spațiului mezangial și o creștere a nucleilor celulelor mezangiale. Modificările de endoterliază cresc în intensitate paralel cu severitatea manifestărilor clinice. Ocazional se pot întîlni intraglomerular celule spumoase și ectazii pseudoanevrismale ale capilarelor glomerulare. La nivelul aparatului juxtaglomerular se remarcă uneori o creștere numerică a granulațiilor și atrofia *maculei densa*. Date recente arată că glomerulii nu sînt uniform afectați de procesul patologic (Spargo și colab., 1976). La unele cazuri, extinderea mezangiului în interiorul anselor capilare este importantă, astfel încît glomerulii îmbracă aspectul din glomerulonefrita proliferativă endotelio-mezangială (Spargo și colab., 1980). Alteori, în cazurile cu preeclampsie severă s-a observat și apariția unei glomeruloscleroze focale (Nochy și colab., 1986) (fig. 14.36).

În microscopie electronică apar, pe lîngă modificările descrise în microscopia optică, focare discrete de îngroșare a *laminei rara interna* și depozite subendoteliale osmiofile și de fibrină. Matricea mezangială este ușor îngroșată, cu ușoară hipercelularitate. În citoplasma celulelor endoteliale și mezangiale se pot observa incluzii proteice și rare filamente de fibrină (Pirani și colab., 1963). Podocitele prezintă microvili neoformați, însă fără fuziunea podocitelor, chiar la pacientele cu proteinurie severă.

Unele studii arată prezența în imunofluorescență a depozitelor de fibrină în celulele endoteliale și mezangiale și depunerea granulară de fibrină de-a lungul pereților capilari glomerulari (Pollack, 1978). În aproximativ 50% din cazuri s-au constatat depuneri neregulate de IgM și IgG în ansele capilare și în mezangiu, în timp ce C_3 este doar rareori constant (Petrucco și colab., 1974 ; Kida și colab., 1985).

Leziunile glomerulare evoluează în general către vindecare în 2—4 săptămîni după naștere, cu toate că în unele cazuri pot să persiste o oarecare perioadă de timp. Existența depozitelor poate însă stimula reacții inflamatorii care să ducă la modificări de scleroză focală ireversibilă (Kida și colab., 1985). Sînt descrise cazuri de persistență chiar de ani de zile a procesului de endoterliază (cu tumefierea și proliferarea celulelor endoteliale). Leziunile glomerulare din preeclampsie au fost considerate de mulți autori drept patognomonice, dar date recente arată că aspecte identice apar și în diverse alte condiții clinice asociate cu anemie hemolitică microangiopatică (Bonnar și colab., 1970; Romoșan, 1990).

14.39.2. Patogeneza preeclampsiei

Nu este bine precizată. Sînt discutate mai multe mecanisme, care acționează fie în mod izolat, fie asociat. Efectul morfo-funcțional final al fiecăruia dintre aceste mecanisme este probabil determinat de sediul, durata și intensitatea acțiunii sale.

Se consideră drept mecanism principal vasospasmul arterial, care este datorat unei sensibilităţi vasculare deosebite, drept răspuns la efectele presoare ale peptidelor endogene şi catecolaminelor (Katz şi Lindheimer, 1984). „Sensibilitatea" vasculară particulară a gravidelor este dovedită de răspunsul modificat la angiotensină (Symonds, 1976; Annat şi colab., 1978). Aceasta ar explica, cel puţin în parte, modificările permeabilităţii glomerulare şi/sau ale circulaţiei intrarenale. Este cunoscut că angiotensina II este capabilă să producă modificări morfo-funcţionale endoteliale. În plus, ea posedă şi situsuri receptoare atît la nivelul membranei bazale glomerulare, cît şi la nivelul mezangiului (Hornich şi Richet, 1977; Ausiello şi colab., 1980).

În patogeneza preeclampsiei pot avea un rol şi alte substanţe cu acţiune vasculară: catecolaminele, prostaglandinele, prolactinele sau unii factori hemodinamici. Concentraţia adrenalinei şi noradrenalinei pot fi crescute în cursul preeclampsiei (Zuspan şi Kawada, 1976). În ceea ce priveşte prostaglandinele, ar putea interveni un deficit relativ al sintezei acestora, în timp ce în sarcina normală este necesară o creştere a prostaglandinei E sau I de către uter sau pereţii vasculari, pentru contracararea efectelor vasoconstrictoare ale angiotensiei II (Astedt, 1972; Lindheimer şi Dorfman, 1977; Downing şi colab., 1980). În patogeneza leziunilor de glomeruloscleroză focală intervin probabil alterările hemodinamice glomerulare, constînd în creşterea fluxului şi presiunii glomerulare, ca şi fenomenul de hiperfiltrare (Hostetter şi colab., 1981; Olson, 1985).

În producerea alterărilor endoteliale glomerulare din perioada acută a preeclampsiei, rolul hipertensiunii arteriale este discutabil, aceasta nefiind întotdeauna prezentă în preeclampsie (Burden şi colab., 1979). În producerea alterărilor vasculare a fost discutat şi rolul fumatului, preeclampsia fiind mai frecventă la gravidele fumătoare (Aber, 1982).

În producerea tulburărilor din preeclampsie s-a acordat un rol important şi ischemiei uteroplacentare. S-a demonstrat o scădere a debitului sanguin placentar prin determinări efectuate cu trasori radioactivi (Na^{24}, Xe^{133}), precum şi prezenţa în stările de preeclampsie a unor leziuni vasculare tipice la nivelul placentei (necroză fibrinoidă arteriolară şi infiltraţie cu celule spumoase). Ischemia ar putea duce la secreţia de substanţe presoare sau la deficitul unor factori antihipertensivi placentari (Schwarzkopf, 1979).

Preeclampsia a fost considerată de unii autori drept rezultat al tulburării interrelaţiilor imune materno-fetale (Scott şi colab., 1978). La bolnavele cu preeclampsie s-au evidenţiat concentraţii serice crescute de C_{1q}-fixator şi de complexe imune de IgG (Stirrat şi colab., 1978). De asemenea, în ţesutul renal al pacientelor cu preeclampsie s-au evidenţiat complexe imune şi C_3 în arteriole (Petrucco şi colab., 1974), dar aceste date nu au fost confirmate de alţi autori (Spargo, 1976; Kincaid-Smith şi Fairley, 1976).

14.39.3. Tabloul clinico-biologic

Preeclampsia apare în majoritatea cazurilor la femei tinere, primipare, fără antecedente renale sau vasculare.

Principalii factori favorizanţi ai preeclampsiei sînt: primiparitatea şi predispoziţia familială (Plouin şi colab. 1972). Rolul parităţii a fost confirmat pe studii largi, incidenţa preeclampsiei fiind de 10—20% la primipare (Frieman şi Neff, 1977; Pollak, 1978). Predispoziţia genetică explică apariţia preeclampsiei de 3—5 ori mai frecvent la familiile în care ar acţiona o transmitere genetică recesivă (Chesley, 1980).

Alţi factori favorizanţi sînt reprezentaţi de vîrsta mamei (preeclampsia are incidenţa mai crescută la gravide foarte tinere şi la cele de peste 30 de ani); sarcinile gemelare; sarcinile complicate cu hidramnios şi molă hidatiformă; obezitatea şi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială; nefropatiile şi talasemia asociate sarcinii; factorii nutriţionali (malnutriţia); unii factori socio-economici; incompatibilitatea Rh ca şi preeclampsia în antecedente.

Preeclampsia se caracterizează prin asocierea hipertensiunii arteriale cu proteinurie, care apar în ultimul trimestru al sarcinii (după săptămîna a 20-a). Edemele şi anomaliile de coagulare sînt uneori asociate, dar semnificaţia lor este încă discutată.

Trebuie subliniat însă că o hipertensiune constatată la o gravidă nu este datorată în toate cazurile unei preeclampsii. Hipertensiunea arterială din preeclampsie este caracterizată prin valori tensionale de 140/80 mm Hg sau mai mari, care se menţin la determinări repetate (Lindheimer şi Katz, 1981).

Se consideră de asemenea normală o creştere care depăşeşte cu 30 mm Hg valorile sistolice anterioare sarcinii şi respectiv cu 15 mm Hg valorile diastolice, în special cînd această creştere survine relativ rapid, în decurs de cîteva săptămîni. Hipertensiunea arterială este rareori severă (peste 160/100 mm Hg) sau chiar malignă. Fundul de ochi arată uneori edem retinian discret, cu strălucire caracteristică.

O altă particularitate a creşterii valorilor tensionale în preeclampsie este labilitatea valorilor tensionale şi modificarea ritmului circadian. În preeclampsie, valorile cele mai ridicate survin în timpul nopţii. Aceasta se datorează sensibilităţii vasculare crescute faţă de peptidele şi amidele presoare endogene (Chesley, 1972; Redman, 1976; Gant şi colab., 1976).

Un alt aspect interesant al modificării reactivităţii vasculare este dezvoltarea unui răspuns presor în poziţia de decubit dorsal, cu cîteva săptămîni înaintea manifestării unei hipertensiuni evidente. S-a demonstrat că femeile normotensive care dezvoltă ulterior preeclampsie, prezintă o creştere a tensiunii arteriale diastolice cu peste 20 mm Hg cînd trec în poziţia de decubit lateral (Gant şi colab., 1974; Gant şi Worley, 1977). S-a sugerat că acest fenomen survine din cauza modificării metabolismului angiotensinei II cînd femeile predispuse la HTA sînt în decubit dorsal (Hayashi şi colab., 1977). Valoarea acestei manevre, denumită „testul răspunsului presor la decubit", a fost confirmată, deşi au fost şi păreri contrare (Kassar şi colab., 1980). Experienţa practică a arătat că este vorba de o manevră simplă şi utilă.

Semnificaţia prognostică a HTA din preeclampsie este legată atît de gravitatea creşterii tensionale, cît şi de asocierea cu proteinuria. În cazul

unei tensiuni arteriale diastolice de peste 95 mm Hg, mortalitatea fetală este de peste 4 ori mai mare decît la gravidele normale. Dacă această HTA se însoțește de o proteinurie de peste 0,5—1 g/24 ore, mortalitatea fetală poate fi de peste 7—9 ori mai mare (Friedman și Neff, 1976).

Proteinuria din cursul preeclampsiei este în mod obișnuit moderată, sub 2 g/24 ore și numai rareori, în formele severe, poate fi intensă, asociindu-se cu s i n d r o m n e f r o t i c. Ea apare în ultimul trimestru sau în a doua jumătate a sarcinii. Proteinuria nu însoțește în toate cazurile hipertensiunea arterială și edemul și poate surveni chiar în mod izolat. Din punct de vedere calitativ, în majoritatea cazurilor, proteinuria din preeclampsie este de tip mixt (glomerular și tubular) (Katz și Berlyne, 1974; Fischer și colab., 1980; Quass și colab., 1987). De obicei, ea dispare după naștere, în rare cazuri persistînd timp de mai multe luni. Deși preeclampsia apare mai frecvent la primipare, numeroase paciente cu preeclampsie și sindrom nefrotic sînt multipare (Torres și Donadio, 1988).

Prezența proteinuriei are semnificație în privința prognosticului fetal, apreciindu-se că mortalitatea perinatală este de 2—3 ori mai mare decît la gravidele fără proteinurie (De Alvarez, 1976). În cazul în care proteinuria se asociază cu sindrom nefrotic și hipertensiune arterială, prognosticul fetal este deosebit de sever (Friedmann și Neff, 1976). În absența hipertensiunii arteriale, sindromul nefrotic din timpul sarcinii produce puține complicații materne, iar la făt se poate uneori constata hipotrofie fetală.

Edemul poate fi unul din semnele clinice ale preeclampsiei, dar semnificația prezenței sale a fost în prezent reconsiderată, deoarece și la gravidele normale se constată frecvent apariția edemelor. Edemul nu mai reprezintă un caracter definitoriu al preeclampsiei (Plouin și colab., 1982). Spre deosebire de edemul din cursul sarcinii normale, care este localizat decliv, edemul din preeclampsie este frecvent observat la mîini, față sau este generalizat, distribuție foarte rar întîlnită la gravida normală. O altă caracteristică a edemului din preeclampsie este posibilitatea apariției sale bruște, ca și asocierea cu HTA și proteinuria, semne care uneori indică chiar instalarea unei eclampsii (Lindheimer și Katz, 1983). Prezența izolată a edemului nu este considerată în prezent drept semn de prognostic materno-fetal defavorabil (Plouin și colab., 1982).

În patogeneza edemului din p r e e c l a m p s i e intervine probabil un mecanism de origine renală fiind dovedit că există o alterare a capacității de excreție renală a sodiului (Chesley, 1972; Linheimer și Katz, 1977; Chesley, 1978). Totuși, preeclampsia poate surveni și în absența retenției de lichide, volumul plasmatic fiind de obicei scăzut în comparație cu sarcina normală, chiar atunci cînd sînt prezente edeme (Chesley, 1972).

Cauza retenției de sodiu în preeclampsie nu este clară. S-a dovedit că există o diminuare a filtrației glomerulare și a fluxului plasmatic renal. Scăderea filtrației glomerulare fiind mai accentuată, are loc o scădere a fracției de filtrare. Diminuarea filtrației glomerulare este de aproximativ 25% în cazurile ușoare de preeclampsie, dar ținînd seama de faptul că în sarcina normală există o creștere de 30—50% a filtrației glomerulare peste valorile normale, această scădere relativă a filtrației glomerulare în preeclampsie poate fi semnificativă. Drept consecință, în practică

trebuie avute în vedere modificările hemodinamice din cursul sarcinii normale (Pirani și colab., 1973). Diureza este obișnuit normală în cazurile cu edeme marcate sau în formele severe apare oliguria (sub 500 ml/24 ore). Sedimentul urinar nu arată modificări caracteristice. Poate apărea uneori o creștere a leucocituriei, care însă s-a relatat și în cursul sarcinilor normale. Hematuria și cilindruria sînt de regulă absente.

Se pot evidenția în plus și tulburări în excreția bicarbonaților și ionilor de H^+, ca și în excreția acidului uric. Există o reducere a clearance-ului uraților, cu o creștere moderată a uricemiei. Scăderea secreției tubulare a uraților ar fi consecința lactacidemiei, care este considerată rezultatul diminuării fluxului sanguin uterin. Creșterea uricemiei este considerată drept un criteriu de diagnostic diferențial între preeclampsie și hipertensiunea arterială esențială, precum și un valoros indice de prognostic fetal (Redman și colab., 1976, Godin, 1983).

14.39.4. Tratamentul

Obiectivul principal al tratamentului preeclampsiei este reprezentat de terminarea sarcinii cu complicații cît mai reduse atît pentru mamă, cît și pentru făt. Tratamentul are drept scop pentru mamă: prevenirea eclampsiei, evitarea accidentelor vasculare și micșorarea riscurilor renale, hepatice și cardiace în timpul sarcinii și travaliului, precum și revenirea la starea normală de sănătate în *postpartum*, iar pentru *făt*: asigurarea unei durate cît mai apropiate de normal a sarcinii și a unei viabilități optime a fătului, reducerea mortalității fetale, reducerea morbidității neonatale și în special a hipotrofiei fetale.

Va fi asigurat în primul rînd un tratament preventiv, care va trebui să țină seama de evitarea și/sau corectarea eventuală a factorilor favorizanți de apariție a preeclampsiei. Se va acorda în plus o atenție deosebită evitării unei depleții de volum prin utilizarea inadecvată a diureticelor care, în prezent, sînt contraindicate chiar în cazul unor edeme gravidice severe sau a sindromului nefrotic (Chesley, 1980; Aber, 1982; Ferris, 1984). Aceasta se bazează pe faptul dovedit că în preeclampsie intervine o depleție a volumului sanguin și plasmatie, precum și o reducere semnificativă atît a fluxului sanguin renal, cît și a fluxului sanguin utero-placentar. Orice reducere în plus a perfuziei acestor organe va diminua funcția renală și placentară. Diureticele sînt de asemenea contraindicate în cazul unei hipertensiuni arteriale moderate, care nu este asociată cu proteinurie. Singura justificare a administrării diureticelor sînt insuficiența cardiacă și edemul pulmonar acut. Mai mult, s-au recomandat chiar măsuri de creștere a volumului plasmatic, fie prin administrarea orală sau i.v. de sodiu, fie prin expansiunea directă a volumului intravascular prin utilizarea de plasmaexpanderi (Goodlin și colab., 1978; Friedberg și Petri, 1981), dar aceste rezultate nu au fost confirmate de alți autori (Morris și O'Grady, 1979). În plus, se va interzice fumatul, fiind cunoscută posibilitatea producerii unor leziuni vasculare. În același sens, unii contraindică chiar tratamentul unei hipertensiuni gravidice moderate dacă aceasta nu se însoțește de proteinurie sau sindrom nefro-

tic, deoarece efectele hemodinamice ale scăderii tensiunii pot duce la reducerea perfuziei renale și utero-placentare (Aber, 1982). „Controlul tensiunii arteriale a mamei nu este întotdeauna și în interesul fătului" (Lindheimer și Katz, 1981).

Cu toate că se cunosc date care arată rolul patogenetic posibil al alterărilor endoteliale, al activării plachetelor și anomaliilor factorilor implicați în coagulare și fibrinoliză, nu este justificat în prezent un tratament preventiv bazat pe utilizarea de anticoagulante. Deși a fost recomandat și aplicat acest tratament în cazurile severe de preeclampsie și eclampsie, administrarea anticoagulantelor are eficacitate limitată și implică riscuri importante (hemoragie cerebrală, hematon hepatic subcapsular și complicații fetale). (Bonnar, 1976; Honie, 1977; Lindheimer și Katz, 1981).

În tratamentul formelor ușoare și moderate de preeclampsie se recomandă repaus relativ în condiții de spitalizare și supraveghere atentă timp de cîteva zile. Regimul dietetic va fi echilibrat, normoprotidic, normocaloric, fără restricție de sodiu și bogat în vitamine.

Tensiunea arterială va fi măsurată de 3—4 ori pe zi, iar greutatea corporală de 3 ori pe săptămînă. Se vor determina proteinuria cantitativă pe 24 ore și clearance-ul la creatinină o dată pe săptămînă.

Se va suspecta o agravare a evoluției preeclampsiei în cazul în care se constată o creștere în greutate sau a valorilor tensionale, apariția unei proteinurii persistente, creșterea concentrației creatininei plasmatice cu diminuarea clearance-ului la creatinină și semne premonitorii de preeclampsie severă sau eclampsie (cefalee marcată și persistentă, tulburări vizuale, epigastralgii și contracții uterine). Mai sînt considerate drept semne de agravare lipsa de creștere progresivă a mărimii uterului și diminuarea mișcărilor fetale. În cazul apariției semnelor de suspiciune ale agravării, va fi recomandat tratamentul aplicat în formele severe de preeclampsie.

În formele severe de preeclampsie și în eclampsie, terapia urmărește: scăderea valorilor tensionale, prevenirea deteriorării funcției renale și stabilirea momentului optim al terminării sarcinii.

Pentru scăderea valorilor tensionale, terapia antihipertensivă este categoric indicată cînd tensiunea arterială diastolică este de 100 mm Hg în trimestrul II și 110 mm Hg în trimestrul III al sarcinii, deoarece în aceste cazuri există riscuri importante de complicații vasculare pentru mamă și prezentarea produsului de concepție. Cînd creșterile tensionale sînt mai puțin importante, complicațiile vasculare nu amenință mama, dar implică riscuri pentru făt (hipotrofie sau moarte fetală), precum și posibilitatea dezvoltării unei preeclampsii. Aceste riscuri sînt mai mari dacă hipertensiunea arterială se asociază cu proteinurie sau hiperuricemie (Lindheimer și colab., 1980; Godin, 1982).

Administrarea medicației antihipertensive trebuie totuși făcută cu precauție, în sensul evitării unor scăderi brutale sau prea importante ale tensiunii arteriale, care ar putea duce la scăderea concomitentă a irigației utero-placentare (Ferris, 1977; Gant și Worley, 1977). „Tensiunea arterială diastolică nu trebuie de principiu coborîtă sub 80 mm Hg" (Editorial, 1984). Există mecanisme importante de autoreglare a fluxului sanguin uterin, dar fătul poate suferi alterații ireversibile chiar după perioade scurte de ischemie. În consecință, chiar în caz de creșteri acute tensionale la termen, care necesită medicație hipotensoare parenterală, se va urmări o scădere a tensiunii diastolice numai pînă la valori de 95—105 mm Hg.

Prin această atitudine terapeutică diminuă atît riscul matern, cît și cel fetal. Totuși, fiecare caz va trebui să fie tratat în mod individualizat, ținîndu-se seama și de valorile tensionale din prima fază a sarcinii.

Preparatele antihipertensive care pot fi recomandate în cursul sarcinii și care sînt lipsite de efecte seundare importante sînt h i d r a l i z i n a și a l f a-m e t i l d o p a, în doze uzuale de 50—150 mg/zi și respectiv 500—1000 mg/zi, iar parenteral hidralizina, alcaloizii de *Veratrum*, preparatele de *Rauwolfia* și eventual diazoxidul. Hidralizina este de preferat față de alfa-metil-dopa deoarece mărește fluxul sanguin renal și cerebral și nu are efecte defavorabile asupra fătului. Hidralizina are însă tendința de a produce tahicardie și de a exagera starea hiperdinamică fiziologică a sarcinii, alfa-metil-dopa fiind cea folosită de preferință pentru tratamentul pe termen lung al hipertensiunii arteriale (Katz și Lindheimer, 1984).

Alfa-metil-dopa are rezultate favorabile pe cale orală, răspunsul hipotensor observîndu-se în decurs de 12 ore dacă se administrează o doză inițial mare, de 750—1000 mg, urmată apoi de 1000—2000 mg/24 ore. În caz de necesitate se pot administra pînă la 4000 mg/zi. În hipertensiunea arterială severă, metil-dopa se poate administra i.v. în doze de 250—500 mg, repetate la 6 ore.

În cazul unor creșteri tranzitorii ale tensiunii arteriale, hidralazina se va administra intermitent i.m. sau s.c. în doze de 10—20 mg/24 ore, în timp ce în formele severe se administrează i.v. 5—10 mg, controlîndu-se valorile tensionale la 5—10 minute și urmărindu-se concomitent frecvența pulsului. Pot apare tahicardie și scăderea debitului urinar orar, care reflectă diminuarea fluxului sanguin renal. Se va repeta injecția i.v. ori de cîte ori tensiunea diastolică crește la 110 mm Hg sau mai mult (Redman, 1980; Friedberg și Petri, 1981).

D i a z o x i d u l se va administra numai în cazuri extreme, cînd hipertensiunea arterială este severă și rezistentă la altă terapie hipotensoare. Preparatul se va administra în doze standard (300 mg în injecție i.v. rapidă) deoarece poate produce hipotensiune marcată. Este preferabilă și eficace administrarea intermitentă și rapidă i.v. de diazoxid în doze mici, de 30—60 mg, ținînd seama de riscul de atonie uterină care poate apare, dar care este rapid reversibil prin administrarea de oxitocină (Redman, 1977; Ram și Kaplan, 1979; Lindheimer și Katz, 1982).

Sînt în principiu *contraindicate* drogurile g a n g l i o p l e g i c e deoarece pot produce ileus la făt, precum și n i t r o p r u s i a t u l d e s o d i u, care poate duce la moartea fătului în uter.

În privința b e t a b l o c a n t e l o r, aplicarea lor este controversată deoarece există date care indică posibilitatea unor efecte defavorabile asupra fătului (oprirea creșterii intrauterine, disfuncție respiratorie la naștere, bradicardie, hipoglicemie și reducerea fluxului sanguin ombilical) precum și declanșarea prematură a travaliului (Redman, 1980). Totuși, în prezent se recomandă betablocantele selective, singure sau asociate cu hidralazină: Atenolol (Tenormin) 50—100 mg/zi; Metoprolol (Lopresor) 100—200 mg/zi, Acebutolol (Prent 200—400 mg/zi)(Ferris, 1984).

T e r a p i a d i u r e t i c ă este contraindicată profilactic și va fi evitată și în tratamentul hipertensiunii arteriale deoarece agravează hipovolemia, scade perfuzia sanguină utero-placentară, poate produce hipo-

tensiune și chiar colaps vascular *postpartum*, tulburări hidro-electrolitice prin scăderea Na^+, I. Cl^- și alcaloză metabolică (Alvarez, 1976; Redman, 1980). Totuși, există indicație pentru asocierea diureticelor în insuficiența ventriculară stîngă care poate complica o preeclampsie severă (Clark și colab., 1972) sau în cazul cînd creșterea tensională este semnificativă și se asociază cu edeme (Editorial, 1984; Ferris, 1984).

Alcaloizii de Rauwolfia nu au o eficitate deosebită. În plus prezintă dezavantajul de a produce tulburări respiratorii la nounăscuți în urma tumefacției mucoaselor căilor aeriene. În caz de necesitate se poate administra totuși Raunervil i.v. în doze de 0,5—2,5 mg.

În orice schemă de tratament antihipertensiv, în preeclampsie trebuie să se recomande doze mai mari în cursul nopții pentru că în preeclampsie este interesat ritmul circadian și survine o creștere nocturnă a valorilor tensionale (Redman și colab., 1976).

Vor fi strict contraindicate în tratamentul hipertensiunii preeclamptice drogurile care inhibă enzima convertoare a angiotensinei, cum este Captoprilul, care experimental a dus la mortalitate fetală crescută, precum și nifedipina care are acțiune embriotoxică (Editorial, 1984; Ferris, 1984).

14.39.5. Prognosticul

Cel pe termen lung al femeilor care au prezentat preeclampsie nu este bine precizat. Este posibil ca o parte din aceste paciente să prezinte ulterior o incidență crescută a preeclampsiei și eclampsiei (Zosin și colab., 1966; și 1969; Chesley, 1978; Schwarzkope, 1978; Lindheimer și Katz, 1981; Romoșan și colab., 1982, 1990; Katz și Lindheimer, 1984).

14.40. *Sindromul nefrotic în nefroangioscleroza malignă*

I. Romoșan

Nefroangioscleroza malignă (NASM) apare drept consecință a afectării renale în orice hipertensiune arterială esențială sau secundară, care devine „accelerată" și duce la sindromul hipertensiunii arteriale maligne. Particularitățile NASM sînt: prezența unei HTA cu valori mult crescute și mai ales a tensiunii diastolice care depășește 130—140 mm Hg; gravitatea tabloului clinic, asociat cu neuroretinită (fund de ochi de gradul III și IV, cu edem papilar bilateral); anomalii clinico-biologice legate de deteriorarea rapidă a funcției renale; prognostic letal în mai puțin de doi ani, în lipsa aplicării unui tratament antihipertensiv; leziuni histologice caracteristice.

14.40.1. Morfopatologie

Microscopic, aspectul cel mai caracteristic îl constituie leziunile arterelor mici și arteriolelor, marcate printr-o îngroșare importantă a intimei cu reducerea lumenului sau cu obstrucție completă. La nivelul arteriolelor, cea mai importantă modificare este necroza fibrinoidă a pere-

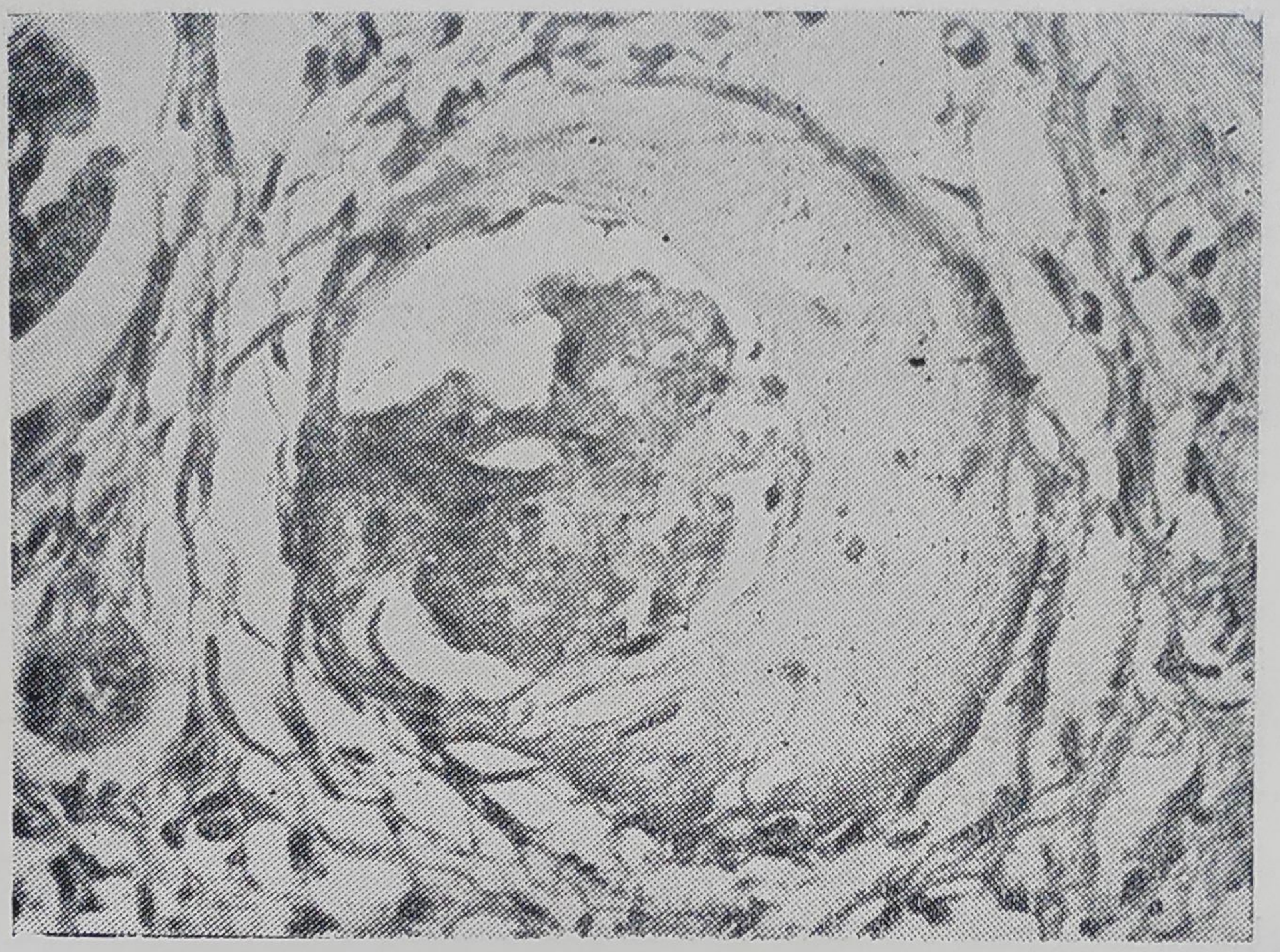


Fig. 14.37. — Nefroangioscleroză. Manta de material hialin, cu blocarea spațiului de filtrare și atrofia ghemului capilar.

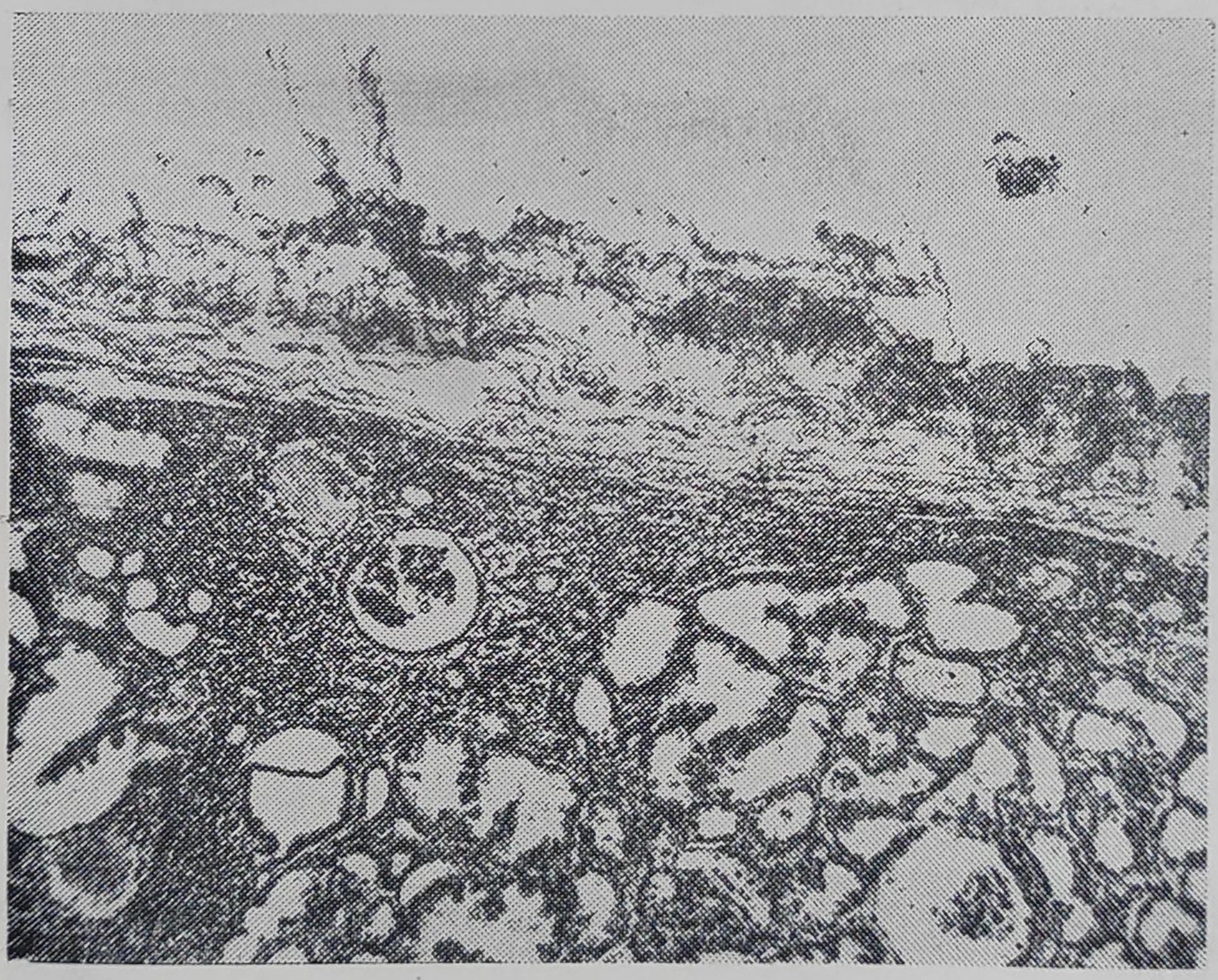


Fig. 14.38. — Observație clinică : *L. I., 64 de ani, sindrom de hipertensiune malignă.* Necropsie : Capsula renală îngroșată, hialinizată, cu discret infiltrat celular și exudat interfibrilar ; bogat infiltrat interstițial de tip limfoblastic cu aranjament predominant periglomerular.

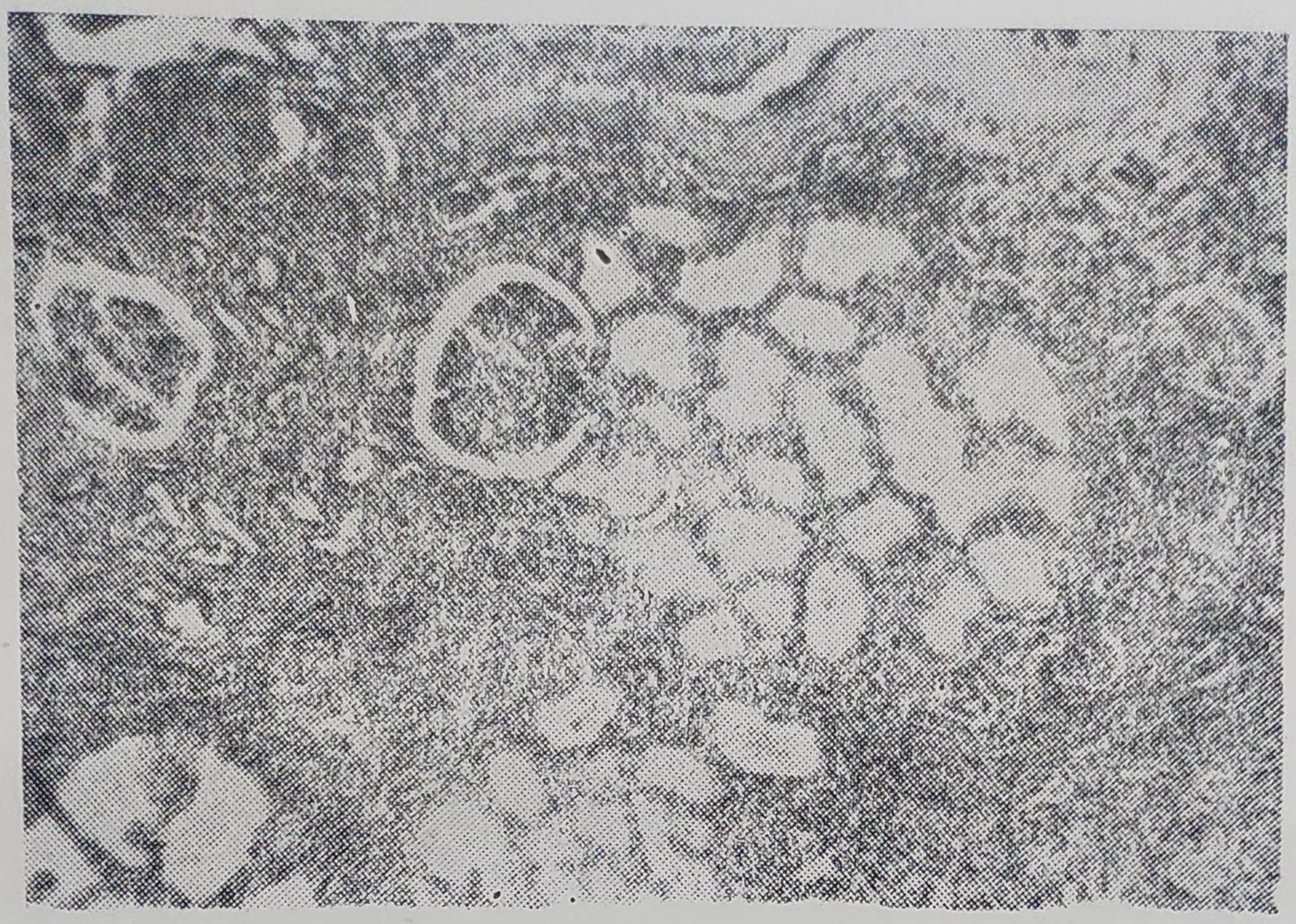


Fig. 14.39. — Observaţie clinică : *R. G., 57 de ani, sindrom de hipertensiune malignă, pielonefrită cronică, litiază renală bilaterală.* Biopsie renală intraoperatorie : doi glomeruli intacţi şi unul în cea mai mare parte necrozat ; infiltrat inflamator interstiţial de tip limfopoliblastic difuz, cu leziuni variabile de scleroză interstiţială ; tubi contorţi cu dilataţii chistice.

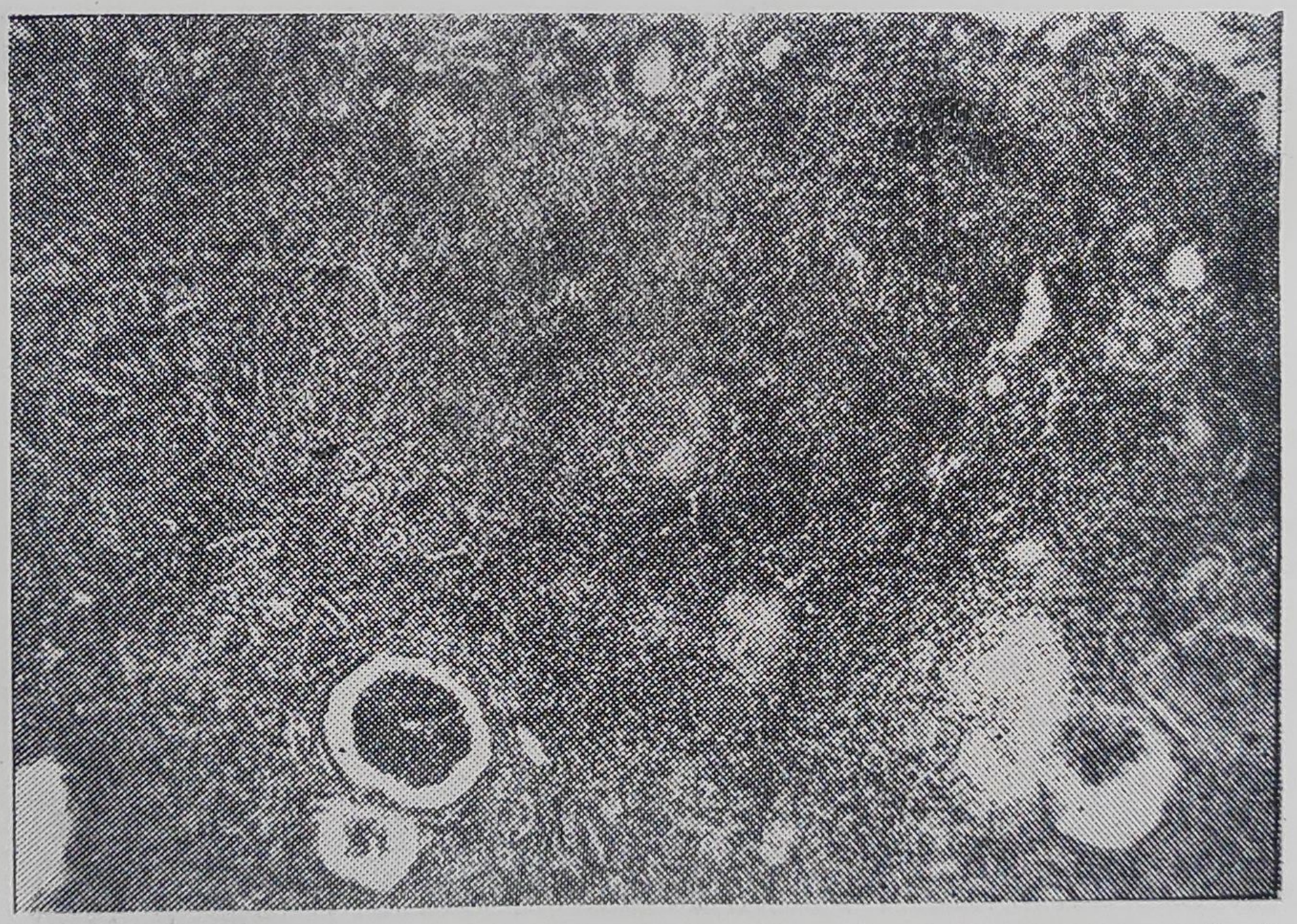


Fig. 14.40. — Observaţie clinică : *S. I. , 32 de ani, sindrom de hipertensiune malignă, pielonefrită cronică, hidronefroză.* Necropsie : bogat infiltrat inflamator interstiţial, cu predominanţă nodular, formînd microabcese ; glomeruli în cea mai mare parte sclerozaţi şi hialinizaţi ; ici şi colo se mai zăresc resturi de tubi contorţi în infiltrat.

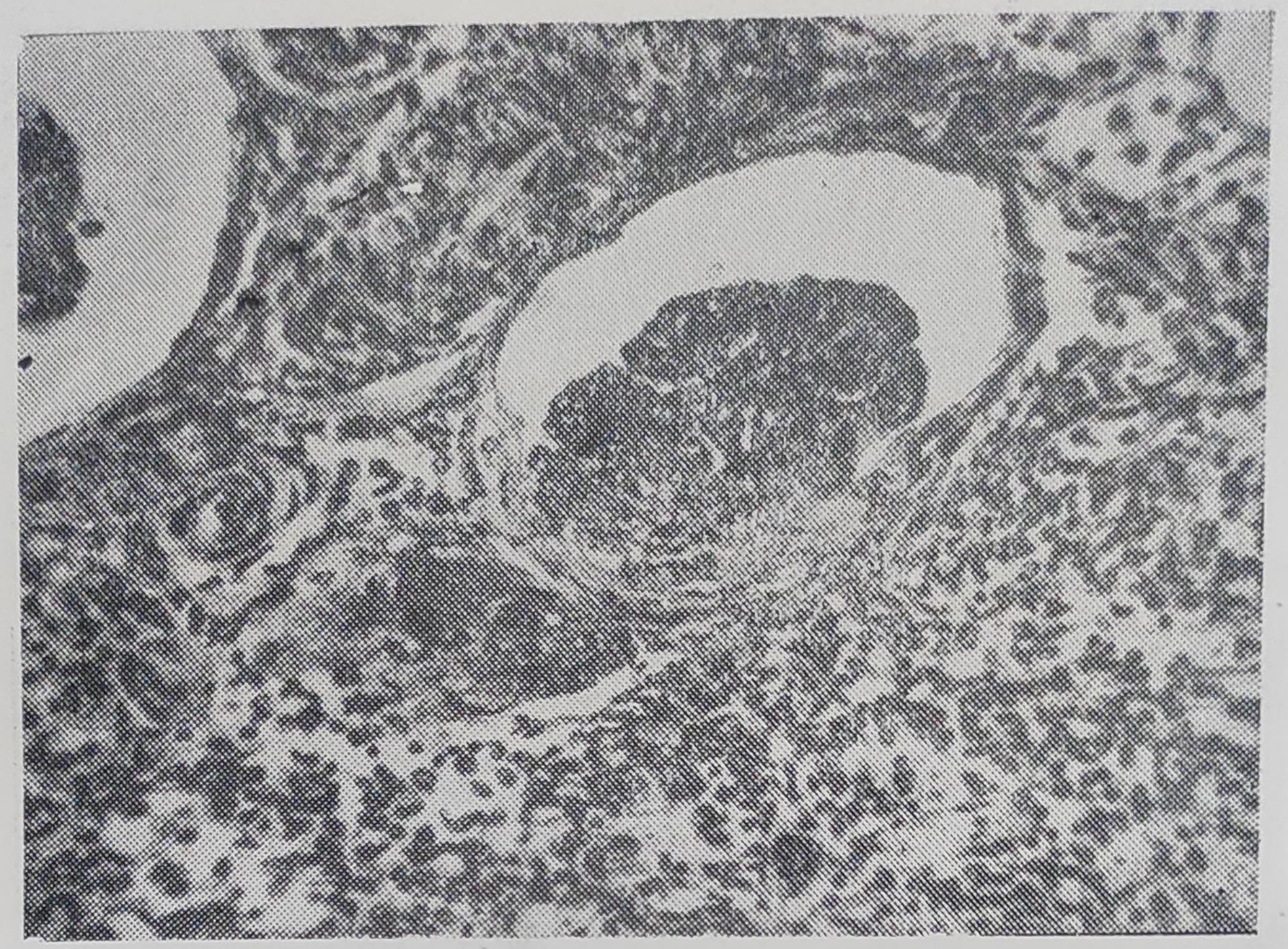


Fig. 14.41. — Observaţie clinică : *D. M., 47 de ani, sindrom de hipertensiune malignă.* Biopsie renală : început de glomerulosclerozăcentripetă ; simfiză parţială a glomerulului cu capsula Bowman ; proliferarea şi hialinizarea parţială a vasului aferent ; bogat infiltrat inflamator periglomerular de tip limfopoliblastic.

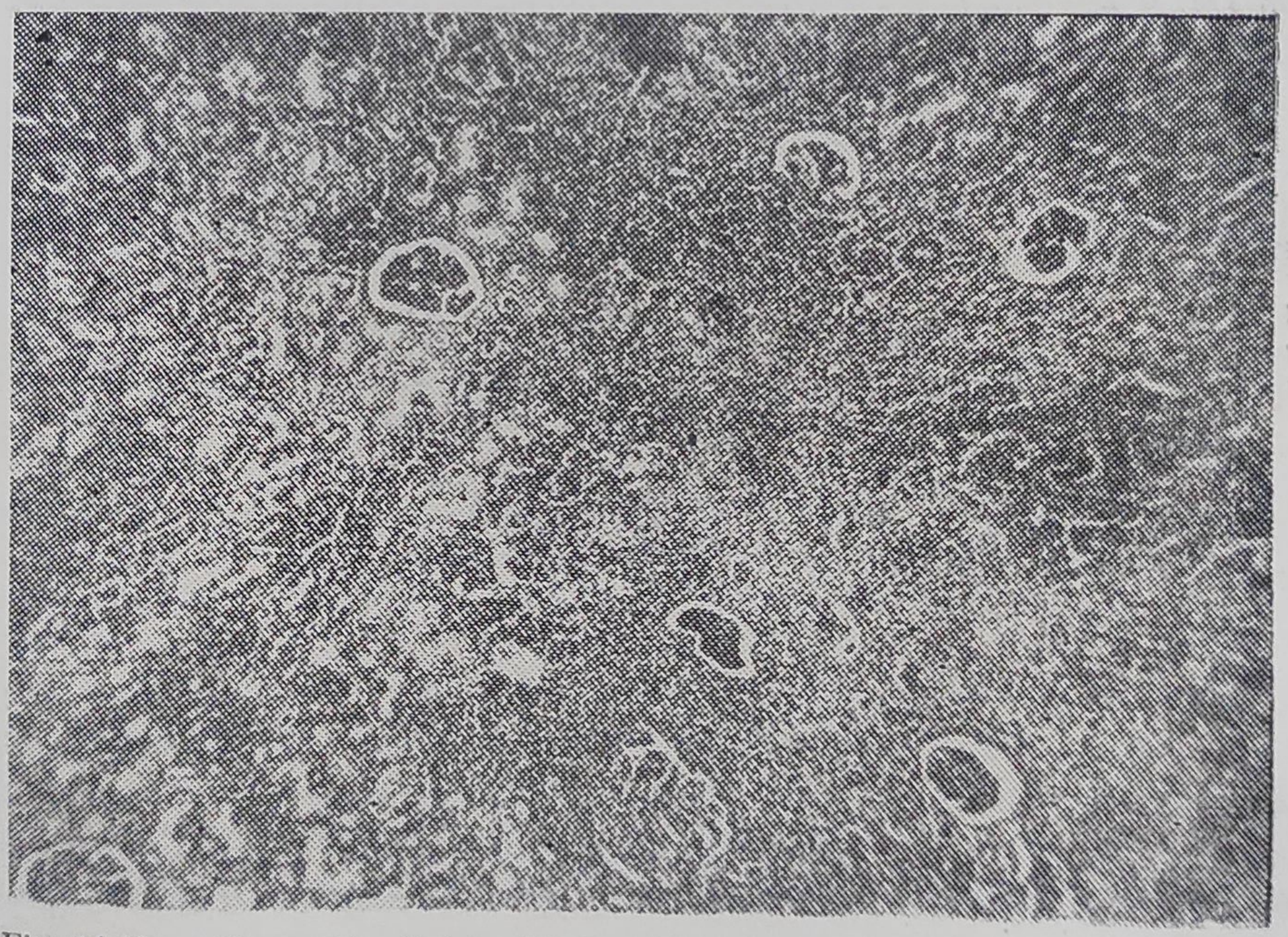


Fig. 14.42. — Observaţie clinică : *W. I., 61 de ani, sindrom de hipertensiune malignă, pielonefrită cronică.* Biopsie renală ; infiltrat inflamator interstiţial de tip limfopoliblastic şi plasmocitar difuz şi nodular, care invadează întregul parenchim renal.

Fig. 14.43. — Observație clinică : *A. B., 39 de ani, sindrom de hipertensiune malignă, pielonefrită cronică.* Biopsie renală : infiltrat interstițial de tip limfocitar difuz, cu marcată scleroză interstițială, glomerul în diverse faze de scleroză, pînă la transformarea în globi hialinizați ; scleroză hiperplastică a vaselor mijlocii și mici.

telui. Necroza fibrinoidă afectează segmentar sau focal ghemul capilar glomerular, cu apariția de microtromboze obstructive intraglomerulare. Alteori, modificările structurale glomerulare sînt discrete. Capilarele pot conține un material granular care corespunde în microscopia electronică unor depozite electronodense translucide subendoteliale. Ocazional se întîlnesc aspecte de hipercelularitate endocapilară. Proliferarea celulelor epiteliale poate duce la formarea de semilune epiteliale (Georgescu și colab., 1983) (fig. 14.37—14.43).

În imunofluorescență s-au constatat uneori în pereții arteriolelor și la nivelul focarelor de necroză glomerulară depozite de fibrinogen, IgG și C_3.

În microscopia electronică, capilarele glomerulare prezintă depozite omogene de material electronodens subendotelial, incluzînd fibrină, resturi eritrocitare și fragmente de fibre elastice (Zollinger și Mihatsch, 1978).

14.40.2. Tabloul clinico-biologic

Arată aproape constant prezența unei proteinurii variabile între 2—12 g/24 ore. Uneori se constată instalarea bruscă a unei proteinurii intense și a sindromului nefrotic, iar alteori accentuarea marcată a unei proteinurii preexistente, de mică intensitate. Se constată frecvent hematurie microscopică, iar la 8—20% din bolnavi chiar macroscopică. Se mai constată în plus leucociturie și cilindrii granuloși sau eritrocitari. Hematuria macroscopică poate fi uneori o manifestare precoce a nefroangiosclerozei maligne. În faza de debut funcția renală poate fi doar ușor alterată dar, ulterior, filtrația glomerulară scade progresiv, ca urmare a evoluției rapide a leziunilor arteriolare și glomerulare. Există în paralel și o reducere globală a fluxului sanguin renal, însoțită de o ischemie corticală extrem de marcată. Dacă hipertensiunea arterială nu este controlată, se instalează, în mod caracteristic, o insuficiență renală cu evoluție progresivă, (Mănescu și colab., 1986).

14.40.3. Evoluție și prognostic

Dacă nu se aplică o terapie corespunzătoare, evoluția și prognosticul sînt extrem de grave, bolnavii decedînd în mai puțin de doi ani prin insuficiență renală terminală, accidente cerebrale și/sau cardiace, iar la 5 ani supraviețuirea este de 50% (Swartz și Morris, 1983). Tratamentul antihipertensiv actual a influențat însă favorabil această evoluție. Scăderea valorilor tensionale face posibil ca leziunile vasculare și glomerulare de necroză fibrinoidă să evolueze chiar spre vindecare. Deteriorarea funcției renale poate fi uneori oprită în evoluție, dacă nu există leziuni renale importante. Chiar la bolnavii cu HTA malignă, care au o funcție renală sever compromisă, este posibilă uneori o ameliorare a funcției renale sau retrocedarea leziunilor histologice prin aplicarea unui tratament antihipertensiv de lungă durată (Mroczek și colab., 1969; Pickerning, 1971).

14.40.4. Tratamentul

Tratamentul preventiv al nefroangiosclerozei maligne este posibil prin aplicarea unei terapii corecte și susținute a oricărei hipertensiuni arteriale. În acest fel poate fi împiedicată, într-o oarecare măsură, apariția HTA maligne. Aplicarea tratamentului modern al HTA maligne a dus la scăderea mortalității precoce, care este în prezent de 10—20% din cazuri. Restul bolnavilor supraviețuiesc o perioadă mai mult sau mai puțin prelungită. Într-un procent de 30% din cazuri, supraviețuirea poate fi chiar de peste 10 ani de la stabilirea diagnosticului de HTA malignă. La acești bolnavi se observă regresiunea leziunilor histologice vasculare și glomerulare, precum și ameliorarea funcției renale.

Principalele antihipertensive recomandate sînt nitroprusiatul de sodiu și diazoxidul. Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator cu acțiune directă arteriolară și venoasă. Se introduc 50—100 mg nitroprusiat în 500 ml glucoză 5% și se perfuzează i.v., picătură cu picătură, începînd cu un ritm de 1 μg/kg corp/min. Soluțiile se vor feri de lumină. Efectul apare rapid, într-un minut și durează 2—5 minute. Diazoxidul se administrează i.v. în bolus (în 10 secunde), în doze de 150—300 mg, eventual cu repetarea injectării la 15—30 minute și la 3—15 ore. Concomitent se va administra furosemid. Mai pot fi utilizate parenteral : clonidina, alfametildopa, hidralazina, Prazosinul, Thimethafanul și fentolamina (în feocrocitom), iar în absența insuficienței cardiace și betablocantele. Clonidina se administrează i.v. în doze de 0,150 mg. După 30′ se pot repeta încă 0,3 mg i.v. Alternativ sau asociat se va administra la nevoie dihidralazină (*Neopresol*), lent i.v., 0,25 mg, iar în caz de tahicardie se va asocia un betablocant. Prezența insuficienței renale nu modifică esențial posologia.

După terapia de urgență a crizei hipertensive se va recomanda un tratament antihipertensiv de lungă durată, bolnavul fiind instruit asupra necesității de a lua zilnic toate medicamentele prescrise, fără a reduce posologia și fără a întrerupe vreunul din droguri. În plus, va trebui să respecte permanent un regim moderat sărat (4—6 NaCl/zi).

Tratamentul antihipertensiv energic trebuie aplicat chiar la bolnavii cu insuficiență renală și poate duce la ameliorarea imediată a funcției renale la 10% din cazuri. Deteriorarea progresivă a funcției renale se observă totuși la aproximativ 30% din pacienți. La restul funcția renală se deteriorează tranzitoriu după terapia de urgență, pentru a se ameliora ulterior într-un interval de aproximativ două săptămîni (Cordingly și colab., 1980; Lawton, 1982).

Dacă evoluția se face totuși spre insuficiență renală terminală, se va decide trecerea la aplicarea hemodializei cronice sau transplantării renale.

14.41. *Sindromul nefrotic în rejetul cronic al transplantării renale*

I. Romoșon, O. Golea

Rejetul cronic are o importanță deosebită între complicațiile transplantării renale reprezentînd cauza cea mai frecventă a pierderii progresive a funcției renale care survine tardiv în transplantele de lungă durată.

Deteriorarea funcţională a rinichiului transplantat se instalează de obicei în mod treptat, pe o durată de mai multe săptămîni, luni sau ani după intervale îndelungate de funcţionare renală stabilă. Astfel, în primii 5 ani după transplantare, aproximativ 5% din rinichii grefaţi sînt pierduţi prin reject cronic (Flanigan, 1984).

Sindromul nefrotic apare în rejetul cronic după transplantarea renală la 20—30% din cazuri (Mathew, 1988), cele mai frecvente cauze fiind reprezentate de glomerulonefrita recidivantă (segmentală şi focală, membrano-proliferativă tip II şi membranoasă) şi glomerulonefrita de novo (tabelul nr. 14.12).

Tabelul nr. 14.12

Cauzele sindromului nefrotic după transplantarea renală (după Mathew, 1988)

Glomerulonefrită recidivantă	
Glomeruloscleroza focală	
Glomerulonefrita membrano-proliferativă	
tipul I	
tipul II	
Glomerulonefrita membranoasă	
Alte glomerulopatii	
Nefropatia cu IgA	
Purpura Schönlein-Henoch	
Glomerulonefrita proliferativă extracapilară	
Glomerulonefrita cu leziuni minime	
Amiloidoza renală	
Glomerulonefrita de novo	
Glomerulonefrita membranoasă	
Glomerulonefrita cu leziuni minime	
Glomeruloscleroza focală	
Glomerulonefrita de rejet	
Alte cauze	
Tromboza venei renale	
Refluxul vezicoureteral	
Aplicarea globulinelor antilimfocitare	

14.41.1. Morfopatologie

În rejetul cronic este caracteristică vasculopatia de transplant. Intima este îngroşată, cu depozite de fibrină pe suprafaţa endoteliului şi în grosimea intimei. Peretele arterial este infiltrat cu monucleare, fibre de colagen şi fibromiocite. În cazurile de rejet de lungă durată (6 luni sau mai mult) apare o îngroşare fibroasă marcată a intimei. Lumenul arterelor afectate este redus sau complet obstruat prin trombi sau prin îngroşarea intimei. Obstrucţia arteriolară duce la infarcte ischemice şi la fibroze difuze. Membrana elastică intimă este fragmentată şi prezintă aspecte de dedublare. Media este atrofiată şi fibrozată, iar adventicea este frecvent îngroşată.

Glomerulii sînt sediul unor îngroşări difuze ale pereţilor capilari, membranei bazale şi mezangiului (Hamburger, 1965). Sînt descrise de asemenea în stadiile incipiente (după aproximativ 6 luni) (Mathew şi colab., 1975). hipertrofia celulelor endoteliale şi mezangiale. Glomerulii sînt măriţi de volum, iar în stadiile avansate, membrana bazală glomerulară prezintă dedublare şi interpoziţie a citoplasmei celulare mezangiale (Maryniak, 1985). S-a mai observat un infiltrat celular mononuclear obturînd capilarele glomerulare (Axelsen şi colab., 1985) asociat uneori infecţiei cu citomegalovirus (Richardson şi colab., 1981). Studii mai recente au demonstrat că celulele mononucleare intraglomerulare din rejetul glomerular al transplantului (RGT) sînt reprezentate de limfocitele T, citotoxice şi monocitele OKM_1 şi OKDR (Atkins şi colab., 1982; PLATT şi colab., 1982; Hancock şi colab., 1983; Tuazon şi colab., 1985; Hiki şi colab., 1986). Apar uneori în plus proliferarea mezangială asociată cu îngroşarea şi „reduplicarea" membranei capilarelor glomerulare, mai ales la nivelul laminei rara interna (Olsen şi colab., 1974).

În imunofluorescenţă s-au pus în evidenţă depozite granulare de IgG, IgM, C_{1q}, C_3 şi fibrină în intima arterelor şi membrana bazală glomerulară şi anticorpi antimembrană bazală tubulară (Cameron şi Turner, 1977; Strom şi colab., 1981; Mc Cluskey, 1983).

În microscopia electronică glomerulii sînt sediul unei ischemii cronice, cu îngroşarea mezangiului prin depozite de material membranoid. De asemenea se observă depozite electronodense subendoteliale, cu structuri fibrilare. În unii glomeruli se remarcă fisuri ale membranei bazale capilare şi sclerohialinizare segmentară.

14.41.2. Patogeneză

În rejetul tardiv intervin cu intensitate variabilă atît mecanismu umoral, cît şi cel celular al răspunsului imunologic (Busch şi colab., 1977; Brendel şi Ring, 1980; Strom, 1984; Axelsen şi colab., 1985).

14.41.3. Leziunile glomerulare în rejetul cronic al transplantării renale

Între complicaţiile rinichiului transplantat, leziunile glomerulare au importanţă deosebită prin frecvenţa lor crescută, estimată la 40—50% din cazuri (Starzl şi colab., 1970, 1981; Rao, 1984). Afectarea glomerulară apare de obicei după 6 luni sau mai mult după transplantare (Bush şi colab., 1971). Leziunile glomerulare după transplantarea renală sînt de natură foarte variată (Mathew şi colab., 1975; Mathew, 1988): glomerulonefrita recidivantă; glomerulonefrita de novo; glomerulonefrita de rejet; nefropatia glomerulară prezentă în rinichiul donatorului (Berger şi colab., 1975; Cameron şi Turner, 1977; Hamburger şi colab., 1978; Cheigh şi colab., 1980; Cameron, 1982).

În p a t o g e n e z a leziunilor glomerulare intervin mai multe mecanisme (Hamburger şi colab., 1978 ; Cameron, 1982) : transmiterea nefropatiei glomerulare originare la nivelul grefei ; apariţia glomerulonefritei *de novo*, care nu este în relaţie cu procesul nefritogenic originar ; alteraţiile glomerulare datorate procesului de rejet ; leziunile glomerulare ale rinichiului donatorului în timpul transplantării.

Apariţia s i n d r o m u l u i n e f r o t i c după transplantare nu implică diagnosticul de glomerulonefrită recurentă decît în cazul în care apare în scurt timp de la grefă şi este persistent. Sindromul nefrotic survine frecvent atît la bolnavii la care nefropatia originară nu a fost glomerulară, cît şi la cei cu glomerulonefrită (Cheigh şi colab., 1974). Pacienţii cu sindrom nefrotic posttransplant datorat unei glomerulonefrite recidivante au un prognostic rezervat al funcţiei renale pe termen lung (Peterson şi colab., 1981). Majoritatea celor care dezvoltă sindrom nefrotic după transplantarea renală (66%) prezintă însă glomerulopatie de rejet (Cheigh şi colab., 1980), care apare în medie la 9 luni după transplantare (Strom şi Tilney, 1986). Glomerulonefrita *de novo* apare într-un număr redus de cazuri, iar prognosticul funcţional renal este foarte bun (Cheigh şi colab., 1980).

1) Glomerulonefrita recidivantă

În cazul cînd în rinichiul transplantat se dezvoltă leziuni glomerulare, care sînt similare celor pe care rinichiul primitorului (rinichiul „nativ") le-a prezentat înainte de intervenţie (tabelul nr. 14.13), se consideră că este vorba despre o glomerulonefrită recidivantă.

Tabelul nr. 14.13

Glomerulonefrita recidivantă (după Strom şi Tilney, 1986)

Boala originară	Recidivele	
	Incidenţa (%)	Pierderea grefei (%)
Glomerulonefrită membranoproliferativă (tip I)	15	5
Glomerulonefrită membranoproliferativă (tip II)	90	10
Glomeruloscleroză focală	25	12
Nefropatie cu depozite de IgA	50	5
Glomerulonefrită proliferativă extracapilară (postinfecţioasă sau primitivă)	30	10
Nefrită cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară	5	1
Glomerulonefrită membranoasă primitivă	20	0
Nefrită lupică	<1	0
Purpură Schönlein-Henoch	25	8

I n c i d e n ţ a generală a transmiterii bolii originare a pacientului la grefon este apreciată la 17,5% (Hamburger şi colab., 1978). Incidenţa este relativ redusă, iar în multe cazuri glomerulopatia recidivantă

este bine tolerată şi nu pericliteazâ soarta grefonului. Intervalul de latenţă dintre transplantarea renală şi apariţia semnelor clinice manifeste de glomerulonefrită recidivantă este foarte variabil, fiind de la 24 de ore pînă la şase ani (Glassock şi colab., 1978).

P a t o g e n e z ă. Atît datele experimentale, cît şi cele constatate la pacienţi cu glomerulonefrită recidivantă arată că patogeneza acestor nefropatii este legată de persistenţa factorilor nefritogenetici care pot afecta rinichiul grefat după transplantarea renală (Mc Phaul şi colab., 1973).

T a b l o u l c l i n i c o-b i o l o g i c, ca şi cel morfopatologic este similar cu cele ale rinichiului „nativ". În cazul în care glomerulonefrita recidivantă se instalează într-un interval scurt după transplantare, manifestarea clinică iniţială este apariţia bruscă a oliguriei, în timp ce, în alte cazuri, manifestările principale sînt proteinuria persistentă asociată de obicei cu hematurie şi cilindrii hematici.

Alteori se instalează un s i n d r o m n e f r o t i c, care poate indica o glomerulonefrită recidivantă doar în cazul în care se dezvoltă imediat după transplantare (Cheigh şi colab., 1974). Glomerulonefrita recidivantă, şi mai ales cea cu sindrom nefrotic, apare cel mai frecvent cînd leziunea renală originară a fost una din formele histologice de glomerulonefrită proliferativă difuză.

Glomerulonefrita recidivantă implică numeroase dificultăţi diagnostice diferenţiale :

a) R e j e t u l c r o n i c produce de obicei leziuni vasculare severe, asociate frecvent cu alteraţii glomerulare şi interstiţiale. Deseori este dificil de deosebit o glomerulonefrită de rejet de alte forme de nefropatie glomerulară (Mc Phaul şi colab., 1983 ; Peterson şi colab., 1975 ; Mathew şi colab., 1975 ; Cameron şi Turner, 1977 ; Hamburger şi colab., 1978) ;

b) Starea nefritogenică cronică poate duce la instalarea unei g l o m e r u l o p a t i i al cărei tablou morfologic nu mai este similar celui anterior transplantării. Aceasta se datorează faptului că imunosupresia poate altera răspunsul umoral al anticorpilor faţă de antigenul declanşant, modificîndu-se astfel caracteristicile atingerii glomerulare originare prin complexe imune ;

c) Uneori apar dificultăţi diagnostice legate de a s p e c t u l a n a t o m o-c l i n i c al glomerulonefritei recidivante în relaţie cu : sindromul nefrotic cu leziuni minime care apare în rinichiul transplantat la pacienţi la care nefropatia iniţială cu leziuni minime a progresat spre leziuni de hialinoză segmentară şi focală cu insuficienţă renală ; leziuni tipice de nefropatie cu IgA ; glomerulonefrita rapid progresivă ; glomerulonefrita membrano-proliferativă cu depozite electronodense ; glomerulonefrita membranoasă ; nefropatia diabetică ; nefropatia lupică ; amiloidoza renală ; sindromul hemolitic uremic ; purpura Schönlein-Henoch (Leumann şi colab., 1980 ; Zakub şi colab., 1981 ; Axelsen şi colab., 1984 ; Honkanen şi colab., 1984 ; Rao, 1984 ; Mathew, 1988).

În cazul *glomerulosclerozei segmentare şi focale*, incidenţa este apreciată între 15—40% din bolnavii transplantaţi care au prezentat anterior nefropatie glomerulară cu leziuni minime sau hialinoză segmentară şi focală (Cameron şi Turner, 1977 ; Hamburger şi colab., 1978 ; Leumann şi colab., 1981). În evoluţia acestei glomerulopatii poate surveni chiar

la cîteva ore de la transplantare un sindrom nefrotic corticorezistent. Mai frecvent însă, această formă de glomerulonefrită recidivantă datorată mai ales rejetului cronic are manifestări mai puţin importante şi numai în rare cazuri se produce o pierdere rapidă a grefonului (Ettenger şi colab., 1977; Mathew, 1988).

Nefropatia cu IgA recidivează histologic la aproximativ 50% din pacienţii transplantaţi care au prezentat anterior această nefropatie (Mathew şi colab., 1975; Berger şi colab., 1975; Hamburger şi colab., 1977). Glomerulopatia recidivantă cu IgA evoluează de obicei favorabil (Berger şi colab., 1975).

Glomerulonefrita rapid progresivă poate recidiva în cazuri rare (Wilson şi Dixon, 1973). Tabloul histologic arată proliferări extracapilare, formare de semilune şi depuneri liniare de IgG, dar semnele clinice caracteristice apar în mai puţin de 50% din cazurile confirmate histologic (Cameron şi Turner, 1977). În general se recomandă evitarea transplantării cazurilor cu glomerulonefrită rapid progresivă (Strom şi Tilney, 1986).

Glomerulonefrita membrano-proliferativă de tip I şi de tip II au o incidenţă crescută după transplantare (Berthoux şi colab., 1975; Cameron şi Turner, 1977; Morzycka şi colab., 1982; Eddy şi colab., 1984). Această formă anatomo-clinică este greu de deosebit de glomerulonefrita de rejet, cu care este foarte asemănătoare. Cu toată incidenţa sa ridicată (30%) şi reapariţia depozitelor dense în rinichiul transplantat, aproape în toate cazurie această formă de glomerulonefrită recidivantă este asociată cu manifestări clinice mai puţin importante şi nu duce decît în 10—15% din cazuri la pierderea grefonului (Cameron, 1982).

T r a t a m e n t u l. În majoritatea cazurilor de glomerulonefrită recidivantă, grefonul continuă să funcţioneze perioade îndelungate de timp, iar pacienţii care prezintă insuficienţă renală terminală cauzată de una din nefropatiile glomerulare menţionate „nu trebuie categoric excluşi de la transplantare" (Rao, 1984). Este cunoscut că incidenţa rinichilor „nativi" nu împiedică dezvoltarea glomerulonefritei recidivante, recomandîndu-se în aceste cazuri aplicarea terapiei imunosupresoare (Hamburger şi colab., 1978; Strom, 1984). De asemenea, s-a recomandat ca înainte de transplantare, pacienţii cu glomerulopatie să fie supuşi în mod obligatoriu unei perioade de hemodializă pentru a favoriza îndepărtarea „stării nefritogenice". (Cheigh, 1980). S-a relatat într-adevăr că glomerulonefrita recidivantă este mai frecventă la bolnavii transplantaţi care nu au fost anterior hemodializaţi (Strom, 1984).

2) Glomerulonefrita de novo

Reprezintă o complicaţie mai rară a rinichiului transplantat, survenind mai ales la bolnavi care au prezentat alte tipuri de nefropatie în rinichii nativi. Sînt semnalate unele cazuri de glomerulopatie prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară sau prin complexe imune (Busch şi colab., 1973; Turner şi colab., 1976; Strom şi colab., 1981; Mathew, 1988).

Glomerulonefrita *de novo* se poate prezenta sub forma unui s i n d r o m n e f r o t i c fără modificări histologice în microscopia optică, dar corticorezistent (Mc Leish şi colab., 1980; Starzl, 1981) sau ca o glome-

rulonefrită membranoasă (Steinmüller şi colab., 1978; Dische şi colab., 1981).

După o perioadă funcţională îndelungată se poate dezvolta o glomerulopatie cronică de transplant, chiar în absenţa unor episoade clar dovedite de rejet. Modificările glomerulare sînt severe şi sînt asociate cu anomalii în permeabilitatea glomerulară. Proliferarea celulelor endoteliomezangiale are un caracter focal-segmentar sau difuz. Pot apărea rareori şi semilune epiteliale. Membrana bazală a capilarelor glomerulare este îngroşată datorită prezenţei unor depozite osmiofile omogene subepiteliale. Unii glomeruli sînt parţial sau total hialinizaţi. Eterogenitate leziunilor glomerulare face dificilă încadrarea acestui tip de nefropatie cronică în grupul glomerulonefritelor cronice bine precizate anatomo-clinic (Briner şi colab., 1980; Helin şi colab., 1981; Levy şi colab., 1983).

În imunofluorescenţă s-au evidenţiat, în pereţii capilarelor glomerulare şi în mezangiu, depozite granulare de IgG, IgM, complement şi fibrinogen (Levy şi colab., 1983).

În microscopie electronică se remarcă o lărgire a mezangiului, cu depozite anormale de material electronodens în poziţie subendotelială, realizînd aspectul unei glomerulonefrite membrano-proliferative. Uneori se pot evidenţia depozite dense cu o structură fin granulară în mezangiu, intramembranos şi subepitelial.

3) Glomerulopatia de rejet

În cadrul procesului de rejet al unor alogrefe renale pot surveni şi leziuni glomerulare, în timp ce acestea nu se observă în cazul rejetului apărut la izografe.

Aceste leziuni glomerulare reprezintă cea mai frecventă formă de glomerulopatie descrisă după transplantare. Incidenţa sa este în relaţie inversă cu gradul de histocompatibilitate HLA şi survine la fel de frecvent la pacienţi care înprealabil prezentau o glomerulopatie sau o altă nefropatie (Peterson şi colab., 1975; Mathew şi colab., 1975).

Tabloul clinico-biologic se caracterizează prin hematurie microscopică, proteinurie persistentă şi uneori sindrom nefrotic. Inconstant se poate produce o deteriorare lentă a funcţiei transplantului (Hamburger şi colab., 1978).

Glomerulopatia de rejet nu beneficiază de o terapie specifică.

14.42. *Sindromul nefrotic în nefropatia de reflux*

I. Romoşan

Nefropatia de reflux reprezintă o nefropatie tubulo-interstiţială de tipul pielonefritei cronice atrofice determinată de refluxul vezico-ureteral. Deşi rară (0,25% dintre fetiţe), boala este importantă de recunoscut în practică, deoarece poate duce la instalarea insuficienţei renale cronice terminale.

Deşi numeroşi autori au constatat proteinuria sau sindromul nefrotic la pacienţi cu pielonefrită cronică (Delano şi colab., 1972; Dayan şi Smith,

Fig. 14.44. — Nefropatie de reflux. Leziuni de hialinoză glomerulară asociate cu infiltrat limfomonoplasmocitar interstiţial, precum şi leziuni de atrofie şi dilatări tubulare.

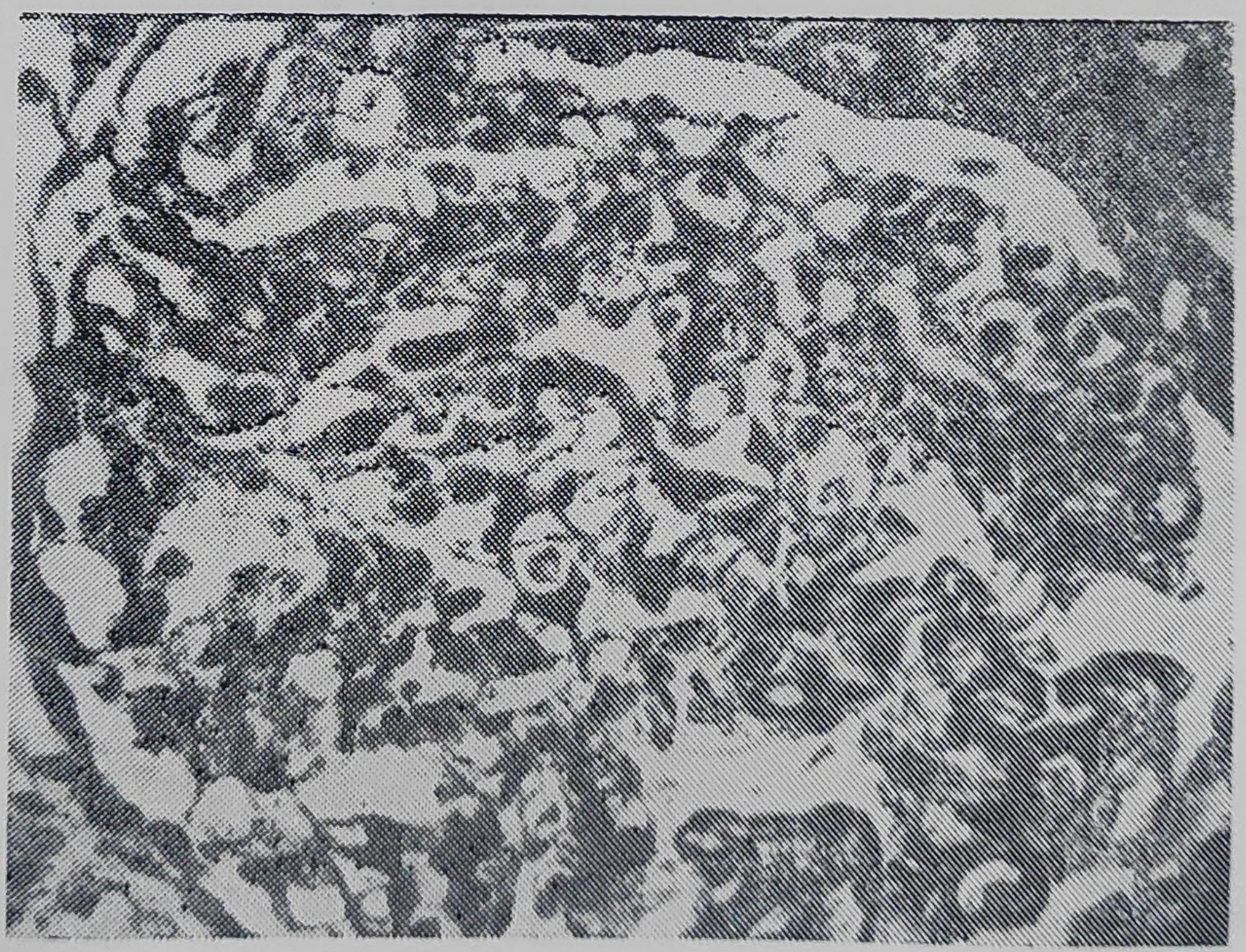


Fig. 14.45. — Rinichiul în bolile cardiace. Glomeruli hipertrofiaţi şi hipercelulari.

1976; Woods și Walls, 1976), relația între proteinurie, leziunile glomerulosclerotice, pielonefrita cronică și nefropatia de reflux a fost precizat de Kincaid—Smith (1975, 1911).

14.42.1. Morfopatologie

În afara leziunilor tubulo-interstiţiale există și afectare glomerulară. Glomerulii pot fi normali sau prezintă leziuni diverse de fibroză periglomerulară, proliferative sau, mai caracteristic (în 50% din cazuri), scleroze segmentare sau focale asociate deseori cu hialinoză (Bhathena și colab., 1980; Kincaid-Smith, 1981; Cotran, 1982) (fig. 14.44).

14.42.2. Patogenie

Intervin modificări hemodinamice mezangiale legate de existența refluxului vezico-ureteral (Cotran, 1980) și infecţia renală asociată. S-a sugerat în plus existența în unele cazuri (30—50%) a unor mecanisme imune datorate depunerii de IgM și C_3 în mezangiu și zonele de hialinizare (Torres și colab., 1980). Cea mai atrăgătoare explicație a proteinuriei și glomerulosclerozei în nefropatia de reflux este aceea conform căreia ele rezultă drept consecință a meodificărilor hemodinamice glomerulare datorate reducerii parenchimului renal („teoria hiperfiltrației") (Hostetter și colab., 1981).

14.42.3. Tabloul clinico-biologic

Unii bolnavi cu nefropatie de reflux pot prezenta proteinurie de intensitate variabilă sau s i n d r o m n e f r o t i c, traducînd de obicei o glomerulosclerozăsegmentară. În aceste cazuri se observă o deteriorare progresivă a funcției renale (Woods și Walls, 1976; Torres și colab., 1980).

14.42.4. Tratament

Este de importanță esențială depistarea și tratamentul infecției urinare asociate refluxului într-o fază cît mai precoce, înainte de afectarea glomerulilor renali.

14.43. *Sindromul nefrotic în bolile cardiovasculare*

M. Voiculescu, I. Romoșan

În bolile cardiovasculare ajunse în stadiul de *insuficiență cardiacă congestivă* s-au observat uneori proteinurie și, ocazional, sindrom nefrotic (Glassock și colab., 1986; Braunwald, 1988). (fig. 14.45). Frecvența și

1976; Woods și Walls, 1976), relația între proteinurie, leziunile glomerulosclerotice, pielonefrita cronică și nefropatia de reflux a fost precizat de Kincaid—Smith (1975, 1911).

14.42.1. Morfopatologie

În afara leziunilor tubulo-interstițiale există și afectare glomerulară. Glomerulii pot fi normali sau prezintă leziuni diverse de fibroză periglomerulară, proliferative sau, mai caracteristic (în 50% din cazuri), scleroze segmentare sau focale asociate deseori cu hialinoză (Bhathena și colab., 1980; Kincaid-Smith, 1981; Cotran, 1982) (fig. 14.44).

14.42.2. Patogenie

Intervin modificări hemodinamice mezangiale legate de existența refluxului vezico-ureteral (Cotran, 1980) și infecția renală asociată. S-a sugerat în plus existența în unele cazuri (30—50%) a unor mecanisme imune datorate depunerii de IgM și C_3 în mezangiu și zonele de hialinizare (Torres și colab., 1980). Cea mai atrăgătoare explicație a proteinuriei și glomerulosclerozei în nefropatia de reflux este aceea conform căreia ele rezultă drept consecință a meodificărilor hemodinamice glomerulare datorate reducerii parenchimului renal („teoria hiperfiltrației") (Hostetter și colab., 1981).

14.42.3. Tabloul clinico-biologic

Unii bolnavi cu nefropatie de reflux pot prezenta proteinurie de intensitate variabilă sau s i n d r o m n e f r o t i c, traducînd de obicei o glomeruloscleroză segmentară. În aceste cazuri se observă o deteriorare progresivă a funcției renale (Woods și Walls, 1976; Torres și colab., 1980).

14.42.4. Tratament

Este de importanță esențială depistarea și tratamentul infecției urinare asociate refluxului într-o fază cît mai precoce, înainte de afectarea glomerulilor renali.

14.43. *Sindromul nefrotic în bolile cardiovasculare*

M. Voiculescu, I. Romoșan

În bolile cardiovasculare ajunse în stadiul de *insuficiență cardiacă congestivă* s-au observat uneori proteinurie și, ocazional, sindrom nefrotic (Glassock și colab., 1986; Braunwald, 1988). (fig. 14.45). Frecvența și

gravitatea proteinuriei este corelată cu gradul și durata insuficienței cardiace și severitatea stazei venoase. Astfel, incidența proteinuriei este mai mare în stenoza mitrală și insuficiența tricuspidiană comparativ cu valvulopatiile aortice. Modificările hemodinamice intrarenale provocate de scăderea fluxului plasmatic renal și staza venoasă cresc permeabilitatea MBG (cap. 7). Astfel, creșterea tonusului nervos simpatic și a secreției intraglomerulare de angiotensină și prostaglandine contractă celulele mezangiale, scade rata de filtrare glomerulară și secundar mărește difuziunea proteinelor transmembranar (Deen și colab., 1982; Hollemberg, 1983; Francis, 1985; Parmley, 1985; Kaloyanides, 1989).

Prezența sindromului nefrotic în insuficiența cardiacă este rară. Staza venoasă, prin ea însăși, nu provoacă sindrom nefrotic. Mai probabil, sindromul nefrotic este determinat de utilizarea diureticelor mercuriale cu grad ridicat de nefrotoxicitate sau de tromboza venelor renale (Hilton și colab., 1968).

În *pericardita constrictivă* s-a semnalat proteinurie și ocazional sindrom nefrotic. Dispariția proteinuriei și a sindromului nefrotic după pericardectomie sugerează că staza venoasă induce modificări hemodinamice intraglomerulare care favorizează difuziunea proteinelor prin MBG (Glassock și colab., 1986).

În *cordul pulmonar cronic* și în unele *boli congenitale cardiace cianogene* s-a constatat proteinurie și, într-un număr mic de cazuri, sindrom nefrotic. Examenul biopsic a relevat în aceste cazuri hipertrofie glomerulară, dezvoltarea porțiunii axiale a glomerulului și modificări polipoide a MBG (Morita și colab., 1985; Glassock și colab., 1986). Între nivelul hematocritului și diametrul mediu glomerular s-a constatat o relație directă. Mecanismul hipertrofiei glomerulare și al proteinuriei nu este cunoscut

IV. BOLI EREDO-FAMILIALE

I. Romoşan

Dintre bolile eredo-familiale renale care pot prezenta sindrom nefrotic în evoluţie, vor fi menţionate cele mai frecvente întîlnite în practică.

14.44. *Sindromul ALPORT (nefrita ereditară cronică cu surditate)*

Sindromul Alport reprezintă o nefropatie glomerulară relativ frecventă, iar prevalenţa sindromului nefrotic, deşi se credea că este redusă, a fost descrisă în unele serii de cazuri pînă la 30—50% (Grünfeld şi colab., 1988). Se apreciază că aproximativ 1/6 din pacienţii cu afecţiuni glomerulare familiale prezintă această boală, sindromul Alport întîlnindu-se la 6,3% din biopsiile renale (Waldherr, 1982).

Boala este transmisă autozomal dominant şi este descoperită mai frecvent la sexul masculin, îndeosebi la copii şi tineri, la mai mulţi membrii ai aceleaşi familii (Grünfeld, 1985). Afecţiunea este manifestă la 30—50% dintre pacienţi şi poate fi descoperită prin audiometrie, datorită existenţei surdităţii de percepţie, mai ales la sunetele de înaltă frecvenţă (Perkoff, 1971 ; O'Neill şi colab., 1979). Nu există însă o relaţie constantă între gravitatea surdităţii şi severitatea atingerii renale.

14.44.1. Morfopatologie

În m i c r o s c o p i e o p t i c ă, în stadiile iniţiale, glomerulii prezintă modificări minime (creşterea matricii mezangiale, asociată sau nu cu scleroză segmentară). Membrana bazală glomerulară prezintă diferite grade de îngroşare (Gubler şi colab., 1981). Modificările sclerogene glomerulare se accentuează o dată cu progresiunea bolii şi apar în plus atrofii tubulare şi fibroză interstiţială.

În i m u n o f l u o r e s c e n ţ ă s-au evidenţiat uneori depozite de IgM, IgG, IgA şi C_3 de-a lungul membranei bazale glomerulare, avînd o distribuţie focal-segmentară (Spear, 1984).

În m i c r o s c o p i a e l e c t r o n i c ă, aspectul cel mai caracteristic îl constituie deformarea, lamelarea şi fragmentarea laminei densa ca şi subţierea membranei bazale glomerulare. În glomeruli se remarcă modificări focale limitate de cîteva anse capilare, cu fuziunea proceselor podocitare. În evoluţie, membrana bazală apare îngroşată în totalitate (Grünfeld, 1985).

14.44.2. Patogeneză

Este necunoscută. S-a sugerat că în determinismul bolii ar interveni mai puţin probabil un mecanism imunologic. Sediul iniţial al afectării glomerulare este membrana bazală, iar mecanismul este posibil legat de

un defect al genelor care reglează structura colagenică comună membranelor bazale glomerulare (Spear, 1984).

14.44.3. Tabloul clinico-biologic

Manifestările renale se caracterizează prin hematurie recidivantă, masivă sau microscopică, deseori accentuată de eforturi fizice sau de infecții respiratorii. Hematuria se asociază uneori cu dureri lombare și, mai rar, cu proteinurie. S-au relatat puține cazuri cu nefrită ereditară cronică și sindrom nefrotic prin proliferare endotelio-mezangială (Kinoshita și colab., 1969; Grünfeld, 1985; Grünfeld și colab., 1988).

14.44.4. Evoluția

Duce în cîțiva ani la instalarea unei insuficiențe renale lent progresive. Majoritatea pacienților ajung în stadiul de insuficiență renală terminală între 40 și 50 de ani. Prognosticul este mai sever la bărbați, care fac în mod obișnuit insuficiență renală progresivă (Kinoshita și colab., 1969; Chazan, 1984; Barratt, 1985).

14.44.5. Tratamentul

Este doar simptomatic, dar s-au realizat unele ameliorări după tratamentul cu ciclofosfamidă și prednison (Campbell și colab., 1973). În stadiul de insuficiență renală terminală se poate aplica cu rezultate bune dializa cronică. Transplantarea renală se poate complica prin recidiva glomerulopatiei (Milliner și colab., 1982; Grünfeld și colab., 1988).

14.45. *Boala Anderson-Fabry (angiokeratoma corporis diffusum universale)*

Boala descrisă de Anderson (1897) și Fabry (1898) este o afecțiune rară, ereditar-recesivă, caracterizată printr-un defect al metabolismului glicosfingolipidelor și acumularea tisulară de ceramide și trihexozide predominant în vase, rinichi și miocard (Opitz și colab., 1965; Sweeley și colab., 1972). Boala este produsă prin deficiența unei enzime specifice (alfa-galactozidaza A) (Brady și colab., 1967; Kint, 1970). Această deficiență duce la acumularea de glicosfingolipide neutre în numeroase țesuturi, între care și în rinichi, și la instalarea unei insuficiențe renale progresive (Gubler și colab., 1978).

14.45.1. Morfopatologie

Glomerulii prezintă îngroșări ale membranelor bazale capilare și ale mezangiului prin depozite de material hialin și sudanofil în poziție endocapilară. În microscopie electronică se evidențiază în incluziuni și granule osmiofile, ca și fibrile cu o periodicitate de 50—60 Å.

14.45.2. Tabloul clinico-biologic

Manifestările renale sînt reprezentate în mod obișnuit de hematurie și proteinurie moderată. Sindromul nefrotic apare cu totul excepțional.

Hipertensiunea arterială este de obicei ușoară. Afectarea renală debutează rareori înaintea vîrstei de 20 de ani și evoluția este lentă. Manifestările renale sînt cel mai deseori nespecifice, iar diagnosticul poate fi suspectat mai ales pe baza semnelor extrarenale (Glassock, 1984).

14.45.3. Evoluția

Are loc lent progresiv spre insuficiență renală, terminală care survine în jurul vîrstei de 40—50 ani (Gubler și colab., 1978; Grünfeld, 1979; Glassock, 1984).

14.45.4. Tratamentul

Constă în administrarea unor surse enzimatice exogene. Aceasta s-ar putea realiza prin înlocuirea alfa-galactozidazei A prin transplantare de țesuturi capabile să producă în mod continuu enzima deficitară. După transplantarea renală s-a constatat o creștere semnificativă a concentrației alfa-galactozidazei în ser și în urină și ameliorare simptomelor extrarenale, rinichiul transplantat reprezentînd probabil sursa enzimei deficitare (Clarke și colab., 1972; Desnick și colab., 1972; Krivit și colab., 1972; Philippart și colab., 1972; Barratt, 1985). Supraviețuirea posttransplant este însă în general redusă (Maizel și colab., 1981; Faraggiana și colab., 1981; Clement și colab., 1982; Sheth și colab., 1983; Kolodny, 1984), constatîndu-se doar în mod cu totul izolat supraviețuiri prelungite (Bannwart, 1982; Friedlaender și colab., 1987).

14.46. *Osteoonicodisplazia ereditară (sindromul „unghie-rotulă")*

Este o boală eredofamilială cu transmisie autozomal-dominantă, evoluînd uneori cu sindrom nefrotic. Apare la copii și tineri, legată de grupele sanguine ABO.

Manifestările renale apar la aproximativ 30—55% din pacienți, care prezintă proteinurie neselectivă și hematurie. Uneori survine un sindrom nefrotic (10%), hipertensiune arterială și insuficiență renală progresivă (Ben-Bassat și colab., 1971; Glassock, 1984; Grünfeld și colab., 1988).

14.46.1. **Morfopatologic,** în microscopia optică se evidențiază modificări glomerulare nespecifice, constînd în scleroză segmentară și focală, îngroșări ale peretelui capilar și hipercelularitate mezangială. În microscopia electronică se constată o leziune caracteristică constînd în zone localizate de rarefiere a membranei bazale glomerulare, care are un aspect ca „ mîncată de molii". Se consideră drept specifică acestei leziuni prezența unor fibrile intramembranoase avînd periodicitatea colagenului matur. În imunofluorescență s-au observat uneori mici depozite granulare focale de IgM și C_3, dar patogeneza bolii nu pare să fie imună (Hoyer și colab., 1972).

14.46.2. **Evoluția** este obișnuit benignă, insuficiența renală instalîndu-se tardiv (Bennett și colab., 1973).

14.46.3. **Tratamentul** este simptomatic. În stadiul de insuficienţă renală este indicată transplantarea renală, după care nu s-au observat cazuri de recidivă ale nefropatiei (Clement şi colab., 1982).

14.47. *Sindromul nefrotic congenital (tipul finlandez)*

Este o boală rară, transmisă ereditar, cu caracter autosomal recesiv, care a fost observată cu incidenţă mai crescută în Finlanda. Sindromul nefrotic congenital a fost pentru prima dată descris de Hallman şi Hjeit în 1959. În afară de cauzele eredo-familiale, s i n d r o m u l n e f r o t i c c o n g e n i t a l c o r t i c o r e z i s t e n t, survenind la naşterea sau în primele trei luni de viaţă prezentînd scleroză mezangială şi poate avea cauze multiple (Habib şi Bois, 1973; Bouton şi Coulter, 1979; George şi colab., 1976; Kohaut şi Hill, 1977; Mandal şi colab., 1977; Palomeque şi colab., 1979; Schneller şi colab., 1983; Kikuta şi colab., 1983; Martul şi colab., 1987): toxice (compuşi organici şi anorganici ai mercurului); boli infecţioase (toxoplasmoza congenitală, sifilisul congenital); boală congenitală cu virus citomegalic; neoplazii (tumoră Wilms); lupusul eritematos sistemic infantil; nefropatiile glomerulare primitive cu leziuni minime, membranoase sau cu hialinoză segmentară şi focală (Churg şi colab., 1970; Hoyer, 1984).

În prezent sînt cunoscute două tipuri clasice de sindrom nefrotic congenital: t i p u l f i n l a n d e z sau boala microchistică renală (Hallman) şi Hjelt, 1959; Hallman şi colab., 1973) şi t i p u l f r a n c e z, cu scleroză mezangială difuză (Habib şi Bois, 1973).

Sindromul nefrotic congenital de tip finlandez se caracterizează prin apariţia unei proteinurii masive la naştere sau în primele 3 luni de viaţă, mai ales la nou-născuţi cu greutate scăzută. Proteinuria se însoţeşte de hipoalbuminemie, edeme, sindrom nefrotic, ascită, anasarcă şi policitemie. Filtraţia glomerulară este iniţial normală, dar evoluţia este progresivă. Proteinuria este iniţial selectivă, însă această selectivitate scade o dată cu deteriorarea funcţiei renale (Huttunen şi colab., 1980; Huttunen, 1976). Unii autori au relatat nivele scăzute ale IgG serice (Broyer şi colab., 1978; Harris şi colab., 1986).

14.47.1. **Morfopatologic.** M a c r o s c o p i c, rinichii sînt mari, palizi, cu suprafaţă netedă, iar m i c r o s c o p i c se constată proliferare mezangială, îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare (Autio-Harmainen şi Rapola, 1983; Martul şi colab., 1987), asociate cu un proces de scleroză glomerulară, fuziunea extensivă a proceselor podocitare (Autio-Harmainen şi colab., 1981) şi dilataţia microchistică a tubilor contorţi proximali. Imunofluorescenţa este de obicei negativă, iar în microscopie electronică pot apărea depozite dense (Hoyer şi Anderson, 1981; Davin şi colab., 1985) şi fuziunea proceselor podocitare.

14.47.2. **Diagnosticul** poate fi stabilit chiar intrauterin, atunci cînd există un istoric familial caracteristic şi se constată o concentraţie crescută de alfa-fetoproteină în lichidul amniotic şi în serul matern.

În lipsa aplicării unui tratament, evoluţia clinică obişnuită constă în persistenţa sindromului nefrotic, asociată cu apariţia unei insuficienţe

renale severe și a unor infecții, majoritatea pacienților decedînd în septicemie sau uremie (Harris și colab., 1986) în primul an de viață. Totuși, aplicarea precoce a unui regim dietetic sever (Gillot și colab., 1980) și transplantarea renală precoce (Hoyer și colab., 1973; Hoyer și Anderson, 1981) au dus la creșterea importantă a supraviețuirii.

14.47.3. **Patogeneza** este necunoscută. Se consideră că este vorba de o anomalie a metabolismului membranei bazale glomerulare (Inferra și colab., 1980), de o infecție cu citomegalovirus (Hoyer și Anderson, 1980) sau de scăderea numărului de situsuri anionice în *lamina rara externa* a membranei bazale glomerulare (Vernier și colab., 1983).

14.47.4. Sindromul nefrotic congenital de tip finlandez nu are un **tratament** specific (Joppich, 1974; Seppala și colab., 1976; Thom și colab., 1977), fiind indicat un tratament simptomatic. Un tratament specific poate fi aplicat doar în cazurile în care boala are cauze cunoscute (tratament antiluetic, întreruperea expunerii la toxice ș.a.). Tratamentul cu glucocorticoizi sau imunosupresoare este contraindicat. Pentru reducerea riscului de septicemie s-a recomandat tratamentul parenteral cu preparate imunoglobulinice (Bouton și Coulter, 1974; Broyer și colab., 1978). Transplantarea renală rămîne singura metodă recomandabilă în sindromul nefrotic congenital cu evoluție spre insuficiență renală (Hoyer, 1984; Mahan și colab., 1984).

14.48. *Sindromul nefrotic din drepanocitoză*

Nefropatia glomerulară din drepanocitoză (siclemie) a fost în trecut considerată o complicație renală rară (Heptinstall, 1966), dar date mai recente arată că poate fi întîlnită cu o frecvență mai mare (Elfenbein și colab., 1974). Glomerulopatia se manifestă de obicei prin hematurie, proteinurie și, mai rareori, prin s i n d r o m n e f r o t i c .

14.48.1. **Morfopatologic,** în m i c r o s c o p i a o p t i c ă apar leziuni proliferative mezangiale, asociate cu dedublarea membranei bazale glomerulare și uneori cu scleroză segmentară. În i m u n o f l u o r e s c e n ț ă s-au evidențiat ocazional depuneri glomerulare de IgG, IgM și C_3 de-a lungul peretelui capilar și în mezangiu. În m i c r o s c o p i e e l e c t r o n i c ă s-au observat fuziuni ale proceselor podocitare, proliferare mezangială și dedublarea membranei prin interpoziția mezangiului, ca și prezența unor depozite electronodense subendoteliale (Mc Coy, 1969).

14.48.2. **Clinico-biologic,** proteinuria este frecventă, survenind la aproximativ 30% din pacienți (Statius Vån Eps și Early, 1979), fiind cantitativ variabilă în cursul evoluției, însă depășind rareori 3 g. Sindromul nefrotic nu se însoțește în mod obișnuit de creșterea colesterolului (care poate fi chiar scăzut) sau de hipertensiune arterială. Sindromul nefrotic se întîlnește practic doar la pacienții cu boală drepanocitară și numai în mod cu totul excepțional la cei cu tară. Se consideră că patogeneza sindromului nefrotic este legată de un mecanism prin complexe imune, deși ar putea juca un rol patogenetic depozitele de complexe de fier evidențiate în mezangiul glomerular și modificările fluxul sanguin din medulara renală (Elfenbein și colab., 1974; Pardo și colab., 1975; Torres, 1988). Hiper-

tensiunea arterială poate fi uneori asociată nefropatiei glomerulare din siclemie (Borrero, 1983). Insuficiența renală este o complicație mai rar întîlnită și la majoritatea cazurilor este precedată de apariția sindromului nefrotic (Alleyne și colab., 1975). Este probabil că, în aceste cazuri, pierderea progresivă a funcției renale este consecința modificărilor vasculare și a leziunilor autoimune, care au drept rezultat scleroza glomerulară, fibroza interstițială și periglomerulară, precum și atrofia tubulară.

14.48.3. **Tratamentul.** În cazurile cu atingere glomerulară și sindrom nefrotic s-au aplicat cu unele rezultate corticosteroizii (Sweeney și colab., 1962).

În studiul de insuficiență renală terminală se indică aplicarea dializei iterative, deși pot apare complicații legate de hemoliză, tromboză sau anemie (Buckalew și Someren, 1974 ; Friedman și colab., 1974). O altă alternativă ar fi reprezentată de transplantarea renală (Chatterjee, 1980 ; Gonzales-Carrilo și colab., 1982).

14.49. *Sindromul nefrotic în lipodistrofia parțială*

Lipodistrofia parțială mai este cunoscută și sub numele de boala Barraquer-Simons. Afecțiunea se caracterizează prin pierderea cu distribuție simetrică a țesutului celular subcutanat al feței, membrelor superioare și trunchiului. Femeile sînt mai frecvent afectate decît bărbații. Debutul bolii are loc de obicei în copilărie și adolescență, mai ales în unele familii sau după boli infecțioase. Unii pacienți prezintă diabet insulinodependent sau insulino-rezistent, hipertensiune, hiperpigmentare, hepatomegalie, splenomegalie, hiperlipidemie, hirsutism sau acanthosis nigricans.

Afectarea renală cea mai importantă este reprezentată de o glomerulonefrită membrano-proliferativă asociată cu hipocomplementemie (Senior și Gillis, 1964 ; Eisenger și colab., 1972 ; Ljunghall și colab., 1974). Numeroși pacienți cu lipodistrofie parțială prezintă o scădere a C_3 în timp ce C_{1q}, C_4 și C_2 sînt în limite normale (Sissons și colab., 1976). S-au evidențiat uneori și autoanticorpi împotriva enzimei de conversie a căii alternative de activare a complementului (Sissons și colab., 1976). Patologia glomerulară cel mai frecvent descrisă este glomerulonefrita membrano-proliferativă de tip II sau „boala depozitelor dense" (Peters și colab., 1973 ; Vargas și colab., 1976). În rare cazuri, bolnavii au o glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I. Unele cazuri au doar hipocomplementemie, fără manifestări clinice de glomerulonefrită. Cauza asocierii dintre lipodistrofie și hipocomplementemie nu este cunoscută. S-a sugerat că hipocomplementemia poate avea rol permisiv pentru atingerea glomerulare prin alterarea mecanismelor de apărare împotriva infecțiilor cronice sau prin interferarea cu mecanismul normal de clearance al complexelor imune (Glassock și Cohen, 1981 ; Glassock, 1983). Din punct de vedere clinico-biologic, cele mai frecvente manifestări sînt proteinuria și sindromul nefrotic (Jeune și colab., 1965). Cauza bolii nefiind cunoscută, nu este posibil decît un tratament simptomatic.

Bibliografie

ADENIYI A., HENDRICKSE R. G., HOUBA V., *Selectivity of proteinuria and response to prednisolone or immunosuppressive drugs in children with malarial nephrosis*, Lancet, 1970, **1**, 644.

ADNET J. J., PINTEAUX A., ROUSSEL B. et al., *Néphrite du shunt*, Ann. Anat. Path. (Paris), 1974, **19**, 211.

ADU D., CAMERON J. S., *Lupus nephritis*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 155.

AGODOA L. U., GEORGE C., GLASSOCK L., QARRACCI L., *The appearance of non-linear deposits of immunoglobulins in Goodpasture's syndrome*, Amer. J. Med., 1976, **61**, 407.

AHMED U., TRESER G., JACKSON J. J. et al., *The relation of a recently identified streptococcal antigen (endostreptosin) to renal disease*, in *Pathogenetic streptococci*, K. Lange (ed.), Reedbooks Ltd., Chertsey, 1979, p. 137.

AKMAL M., KITRIDOU R., GLASSOCK R. J., MASSRY S. G., *Mixed connective tissue disease*, in *Textbook of Nephrology*, S. G. Massry, R. J. Glassock (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, ch. 42, p. 694.

ALADJEM M., SCHECNEMAN J. J., BENNETT B. et al., *Focal segmental glomerulosclerosis with proteinuria and chronic interstitial nephritis*, N. Y. State J. Med., 1978, **78**, 57.

ALBINI B., BRENTJENS J. R., ANDRES G. G., *The immunopathology of the kidney*, in *Current topics in immunology*, A. Turk (ed.), Arnold Press, London, 1979, no. 11.

ALEXANDER E. L., FIRESTEIN G. S., WEISS J. L., *Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis*, Ann. Intern. Med., 1986, **105**, 661.

ALEXANDER F., ATKINS E. L., *Familial renal amiloidosis*, Amer. J. Med., 1975, **59**, 121.

ALFILER C. A., ROY L. P., DORAN T. et al., *HLA-DRw$_7$ and steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood*, Clin. Nephrol., 1980, **14**, 71.

ALFREY A. C., *The renal response of vascular injury*, in *The Kidney* B. M. Brenner, F. C. Rector (eds.), Edit. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1981,. 1668.

ALLEN C., ELSON. D. J., SCOTT D. G. I. et al., *IgG anti-globulins in rheumatic disease*, Ann. Rheum. Dis., 1981, **40**, 127.

ALLEYNE G. A. C., STATIUS VAN EPS L. W., ADDAE S. K. et al., *The kidney in sickle cell anemia*, Kidney Int., 1975, **7**, 371.

ALT J. M., JANIG H., SCHUREK H. J., STELLETT H., *Study of renal protein excretion in chronic pyelonephritis*, Contrib. Nephrol., 1979, **16**, 37.

ALTMAN, R. D., MEDSGER, T. A., BLOCH, D. A., *Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma)*, Arthritis Rheum., 1991, **34**, 403.

AMOROSI E. L., KARPATKIN S., *Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocitopenic purpura*, Ann. Intern. Med., 1979, **86**, 102.

AMSTRONG D., MYERS W. P. L., *Renal failure incident to reticulum cell sarcoma of the kidneys. Response to radiotherapy*, Ann. Intern. Med., 1966, **65**, 109.

ANDERSON R. J., SCHAFER L. A., OLIN D. B., EICKHOFF T. C., *Septicemia in renal transplant patient*, Arch. Surg., 1973, **106**, 692.

ANDERSON T. F., *Psoriasis*, Med. Clin. North Amer., 1982, **66**, 769.

ANDERSON T. F., VOORHEES J. J., *Psoriasis and arthritis*, Cutis, 1978, **21**, 790.

ANDRADE Z. A., ANDRADE S. G., SADIGURSKY M., *Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis*, Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1971, **20**, 77.

ANDRADE Z. A., ROCHA H., *Schistosomal glomerulopathy*, Kidney Int., 1979, **16**, 23.

ANDREAS G. A., ARCCINI L., BEISER S. N., *Localization of fluorescence in labelled anti-nucleoside antibodies in glomeruli of patients with active SLE*, J. Clin. Invest., 1970, **49**, 2106.

ANTHONY B. F. et al., *Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin*, J. Clin. Invest., 1969, **48**, 1697.

APPEL E. A., SABLAY B. L., GOLDEN A. R., *The effect of normalization of serum complement and anti-DNA antibody in the course of lupus nephritis*, Amer. J. Med., 1978, **64**, 274.

APPEL G. B., D'AGATI V., BERGMAN M., PIRANI C. L., *Nephrotic syndrome and immune complex glomerulonephritis associated with chlorpropamide therapy*, Amer. J. Med., 1982, **74**, 337.

ARIEFF A. I., MYERS B. D., *Diabetic nephropathy*, in *The Kidney*, B. M. Brener, F. C. Rector (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 2nd edition, 1981, 1906.

ARNETT F. C., *Familial SLE, the HLA system and the genetics of lupus erythematosus*, in *Dubois' Lupus Erythematosus*, D. J. Wallace, E. L. Dubois (eds.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 161.

ARROYO V., BOSCH J., RODES J., *Should the term "hepatorenal syndrome" be used?*, in *Hepato-renal syndrome*, E. Bartoli, L. Chiandussi. (eds), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 35.

ARZE R. S., RASHID H., MORLEY R. et al., *Shunt nephritis : report of two cases and review of the literature*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 48.
ASAMER H., STÜHLINGER W., DITTRICH P., *Das paraneoplastische Nephrotische Syndrom*, Deutch. Med. Wschr., 1974, **99**, 573.
ASAMI T., TANAKA A., GUNJI T., SAKAI K., *Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases of childhood*, Clin. Nephrol., 1985, **23**, 112.
ASHOURI O. S., MARBURY T. C., FULLER T. J. et al., *Hemolytic uremic syndrome in two postmenspausal women taking a conjugated estrogen preparation*, Clin. Nephrol., 1982, **17**, 212.
ATKINS R. C., HOLDSWORTH S. R., HANCOOK W. W. et al., *Cellular immune mechanisms in human glomerulonephritis : the role of mononuclear leucocytes*, Springer Sem. Immunopathol., 1982, **5**, 269.
AUSTIN H. A., BALOW J. E., *Henoch-Schönlein nephritis : prognostic features and the challenge of therapy*, Amer. J. Kidney Dis., 1983, **2**, 512.
AUSTIN H. A., MUENZ L. R., JOYCE K., *Prognostic factors in lupus nephritis*, Amer. J. Med., 1983, **75**, 382.
AUTIO-HARMAINEN H., RAPOLA J., *The thickness of glomerular basement membrane in congenital nephrotic syndrome if the Finnish type*, Nephron, 1983, **34**, 48.
AUTIO-HARMAINEN H., VÄÄNÄNEN R., RAPOLA J., *Scanning electron microscopic study of normal human glomerulogenesis and of fetal glomeruli in congenital nephrotic syndrome of the Finnisch type*, Kindey, Int., 1981, **21**, 747.
AVRAM M. M., PAIK S. K., OKANYA D., RAJPAL K., *The natural history of diabetic nephropathy : unpredictable insulin requirements — further clue*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 36.
AXELSEN R. A., SEYMOUR A. E., MATHEW T. H. et al., *Glomerular transplant rejection : a distinctive pattern of early graft damage*, Clin. Nephrol., 1985, **23**, 1.
AXELSEN R. A., SEYMOUR A. E., MATHEW T. H. et al., *Recurrent focal glomerulosclerosis in renal transplants*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 110.
AZZOPARDI J. G., LEHNER T., *Systemic amyloidosis and malignant disease*, J. Clin. Path., 1966, **19**, 539.
BACON P. A., TRIBE C. R., MACKENZIE J. C. et al., *Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis*, Q. J. Med., 1976, **180**, 661.
BAEZ-DIAZ L., MARTINEZ-MALDONADO M., *The kidney in paraproteinemic disorders*, în *Textbook of nephrology*, S. G. Massry, R. J. Glassock- (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, **1**, ch. 42, p. 6127.
BAGGENSTOSS A. H., ROSENBERG E., F. *Visceral lesions associated with chronic rheumatoid arthritis*, Arch. Pathol., 1943, **35**, 503.
BALDWIN D. S., *Chronic glomerulonephritis : non-immunologic mechanisms of progressive glomerular damage*, în *Nephrology forum*, J. J. Cohen (ed.), Springer Verlag, Berlin, 1983, p. 55.
BALDWIN D. S., *Lupus nephritis*, în *Textbook of nephrology*, S. G. Massry, J. R. Glassock (eds.) Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, ch. 6, p. 79.
BALDWIN D. S., GLUCK M. C., SCHACHT R. G., GALLO G. R., *The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis*, Ann. Intern. Med., 1974, **80**, 342.
BALDWIN D. S., GLUCK M. C., SCHACHT R. G. et al., *Long-term follow-up poststreptococcal glomerulonephritis*, în *Morphology, natural history and treatment*, P. Kincaid-Smith, T. H. Mathew. E. D. Lovell-Becker (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1973, p. 327—343.
BALODIMOS M. C., *Diabetic nephropathy*, în *Joslin's diabetes mellitus* A. Marble, P. White, R. E. Bradley, L. P. Krall (eds.), Edit. Lea & Feabiger, Philadelphia, 11th edition, 1971, p. 526.
BALOW J. E., *Renal vasculitis*, Kidney Int., 1983, **27**, 954.
BALOW J. E., *Lupus nephritis*, Ann. Intern. Med., 1987, **106**, 79.
BALOW J. E., AUSTIN H. A., MUENZ L. R., *Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis*, N. Engl. J. Med., 1984, **311**, 491.
BALOW, J. E. şi AUSTIN, H. A., *Lupus nephritis*, în "Textbook of nephrology", cp. 47, pag. 692, sub redacţia MASSRY, S. G. şi GLASSOCK, R. J., edit. Williams şi Wielkims, 1989.
BANFI G., IMBASCIATI E., MIHATSCH M. J., PONTICELLI C., *Extracapilary glomerulonephritis with necrotizing vasculitis in D-penicil-amine-treated rheumatoid arthritis*, Nephron, 1983, **33**, 56.
BANNWART F., *Morbus Fabry : licht und electronen-mikroskopischer Herzbefund 12 Jahre nach Erfolgriecher Nieren Transplantation*, Scheiz. Med. Wschr., 1982, **112**, 1742.
BARIETY J., DRUET PH., LAGRUE G., *Le syndrome néphrotique dans les néphropathies glomérulaires aiguës*, Rev. Prat., 1971, **20**, 3387.

BARIETY J., LAGRUE G., MILLIEZ P. et al., *Rôle de l'allergie dans les syndromes néphrotiques récidivants*, Med. Hyg., 1966, **24**, 56.
BARNHAM M. et al., *Nephritis caused by str. Zoo-epidemicus*, Lancet, 1983, **1**, 945.
BARRATT T. .M., *The kidney in childhood*, în *Postgraduated nephrology* F. Marsh (ed.), William Heinemann Med. Books Ltd., 1985, p. 459.
BARTOLDI E., *Diagnostic criteria and definition of hepatorenal syndrome*, în *Hepatorenal syndrome*, E. Bartoli, L. Chiandussi, (eds.), Piccin Med. Books, Padova, 1979, 73.
BATLLE D. C., *Renal tubular acidosis*, Med. Clin. North. Amer., 1983, **67**, 859.
BAYSTON R., SWINDEN J., *The etiology and prevention of shunt nephritis*, Z. Kinderchir., 1979, **28**, 377.
BEATTIE T. J., MURPHY A. V., WILOUGHBY M. L. N., BELCH J. J. F., *Prostacyclin infusion in hemolytic-uremic syndrome of children*, Br. Med. J., 1981, **283**, 470.
BEATTIE T. J., MURPHY A. V., WILLOUGHBY M. L. N. et al., Plasmapheresis in the hemolitic-uremic syndrome in children. Br. Med. J., 1981, **283**, 470.
BEAUCHER W. N., GERMAN R. H., CONDEMI J. J., *Familial lupus erithematosus*, N. Engl. J. Med., 1977, **296**, 982.
BEAUFILS M., KOUKI F., MIGNON F., *Clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE*, Amer. J. Med., 1983, **74**, 201.
BEAUFILS M., MOREL-MAROGER L., *Pathogenesis of renal disease in monoclonal gammapathies ; current concepts*, Nephron, 1978, **20**, 125.
BEAUFILS M., RICHET G., *Les néphropathies glomérulaires aiguës et leur traitement*, Rev. Prat., 1977, **27**, 3473.
BELZER F. O., SALVATIERRA C., *Renal transplantation : organ procurement, preservation and surgical management*, în *Kidney* B. M. Brenner, F. C. Rector (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 1796.
BENABE J. F., MARTINEZ-MOLDANO M., *Tubulo-interstitial nephritis associated with systemic disease and electrolytic abnormalities*, Semin. Nephrology, 1988, **8**, 29.
BENNETT R. M., SPARGO B. H., *Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease*, Amer. J. Med., 1977, **63**, 534.
BENNETT W. M., McDONALD W. J., LAWSON R. C., PORTER J. A., *Posttransplant hypertension. Studies of cortical blood flow and the renal pressor system*, Kidney Int., 1974, **6**, 99.
BENVENISTI D. S., SHERWOOD L. M., HEINEMANN H. O., *Hypercalcemic crisis in acute leukemia*, Amer. J. Med., 1969, **46**, 976.
BERCEANU ȘT., VOICULESCU M., GOLOGAN R., *Crioglobulinemiile*, în *Actualități în medicina internă*, sub redacția Șuțeanu Șt., Edit. Medicală, București, 1988, p. 533.
BERGER J., YANEVA M., NABARRA B., *Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver*, Adv. Nephrol., 1978, **7**, 3.
BERGER J., YANEVA H., NABARRA B., BARBANEL C., *Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation*, Kidney Int., 1975, **7**, 232.
BERGIN J. J., *Complications of therapy with epsilon-aminocaproic acid*, Med. Clin. North Amer., 1966, **50**, 1669.
BERNARD J., LÉVY J.-P., VARET B., *Abrégé d'Hématologie*, Masson, Paris, 1981, p. 211—258.
BETTER O. S., *Acute renal failure complicating obstructive jaundice*, în *Acute renal failure*, B. M. Brenner, J. H. Stein (eds.), Churchill Livingstone, New York, 1980, p. 108.
BEVERIDGE T., *Cyclosporin A. An evaluation of clinical results*, Transplant Proc., 1983, **15**, 433.
BHATHENA D. B., WEIS J. H., HOLLAND N. H. et al., *Focal and segmental sclerosis in reflux nephropathy*, Amer. J. Med., 1980, **68**, 886.
BISHOP G. A., HALL B. M., DUGGIN G. Y. et al., *Immunopathology of renal allograft rejection with monoclonal antibodies to mononuclear cell markers*, Kidney Int., 1986, **29**, 708.
BHUYAN U. N., MALAVIYA A. N., *Prognostic significance of renal angiitis in SLE*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 109.
BLACK J. A., CHALLACOMBE D. N., OCKENDEN B. G., *Nephrotic syndrome associated with bacteremia after shunt operations for hydrocephalus*, Lancet, 1965, **2**, 921.
BLANCHLEY J. D., HILL J. B., *Renal and electrolyte disturbances associated with cysplatin*, Ann. Intern. Med., 1981, **95**, 628.
BLUMBERG A., BURGI W., MARTI H. R., *Plasmapheresbehandlung bei multiplem Myelom mit Niereninsuffizienez*, Scheiz. med. Wachr., 1983, **113**, 398.
BOCÂRNEA C., *Probleme de diagnostic diferențial în patologia infecțioasă*, Edit. Medicală, București, 1985, p. 86.
BOHLE A., RATSCHEK M., *The compensated and the decompensated phase of benign nephrosclerosis*, Path. Res. Prat., 1982, **174**, 357.

BOMBARDIERI S., FERRI S., MIGLIORNI A., *Cryoblogulins and immune complexes in essential mixed cryoglobulinemia*, Ric. Clin. Lab., 1986, **26**, 281.
BORDER W. A., *The role of coagulation in glomerular and vascular disease*, in *Textbook of nephrology*, S. G. Massry, J. R. Glassock (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, ch. 5, p. 20.
BOROCHOWITZ D. et al., *Disseminated intravascular coagulation with fatal hemorrhage in cerebral malaria*, Brit. Med. J., 1970, **200**, 710.
BORRERO J. R., *El rinon en la anemia de cellulas falciformes*, in *Nephrologia. Liquidos y electrolitos*, R. J. Borrero (ed.), CIB, Medellin-Columbia, 1983, p. 269.
BOUTON J. M., COULTER J. B. S., *The nephrotic syndrome of infancy*, Acta Paediatr. Scand., 1974, **63**, 769.
BOZKURT F., STIERLE H., SCHOLIMEYER P., KELLER E., *Singledose response kinetics of cyclosporine*, Clin. Nephrol , 1987, **28**, 10.
BRADY L. W., O'NEILL E. A., EARBER S. H., *Unusual sites of metastasses*, Semin. Oncology, 1977, **4**, 59.
BRADY R. O., GAL A. E., BRADLEY R. M. et al., *Enzymatic defect in Fabry's disease : ceramide trihexoidase deficiency*, N. Engl. J. Med., 1967, **276**, 1163.
BRAIN M. C., AZZOPARDI J. G., BAKER L. R. I. et al., *Microangiopathic hemolytic anemia and mucinforming adenocarcinoma*, Brit. J. Hemat., 1970, **18**, 183.
BRAUNWALD E., *Clinical manifestations of heart failure*, in *Heart disease*, 3rd edition, Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1982.
BRENDEL W., RING J., *Transplantationsimmunologie*, in *Allergologie*, G. Filipp (ed.), Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing, 1980, p. 436.
BRENNER B. M., *Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease*, Kidney Int., 1983, **23**, 647.
BRENTJENS J. A., MILGROM M. L., ANDRES G. A., *Classification and immunopathologic features of human nephritis*, in *Immunologic mechanisms of renal disease*, C. B. Wilson, B. M. Brenner (eds.), Churchill Livingstone, New York, 1979, p. 214.
BRICKER N. S., LUBOWITZ H., *Functional alterations associated with diabetic nephropathy*, in *Diabetes mellitus. Diagnosis and treatment*, S,. S. Fajans, K. E. Sussman (eds.), Amer. Diab. Assoc., 1971, **3**, p. 376.
BRINER J., BINSWANGER U., LARGIADER F., *Recurrent and de novo membranous glomerulonephritis in renal cadaver allotransplants*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 189.
BRODOVSKY H. S., SAMUELS M. L., MIGLIORE P. J., HOWE C. D., *Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease and the nephrotic syndrome*, Arch. Intern. Med., 1968, **121**, 71.
BROUET J. C., *Macroglobulinémie de Waldenström*, Rev. Prat., 1979, **29**, 317.
BROWN C. G., CLARCKSON A. P., ROBSON J. S., et al., *Hemolytic-uremic syndrome women taking oral contraceptives*, Lancet, 1973, **1**, 1479.
BROWN C. B., WILSON D., TURNER D., et al., *Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis*, Lancet, 1974, **2**, 1166.
BROWN J. E., JOINER A. K., FRANK M. M., *Complement*, in *Fundamental immunology*, W. E. Paul (ed.), Raven Press, New York, 1984, 24, 645.
BROWN J. R., et al., *The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis*, Gastroenterology, 1971, **60**, 355.
BROYER M., LOIRAT C., GUBLER M. C., *Congenital nephrotic syndrome, Finnish type* (CNS), VIIth Int. Congr. Nephrology, 1978, Abstr., .p. 113.
BROZOSKO W. J., KRAWCZYNSKI K., NAZAREWICZ T. et al., *Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune complexes in children*, Lancet, 1974, **2**, 478.
BRUN C., OLSEN S., *Atlas of renal biopsy*, Edit. Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen- — Philadelphia, 1981, p. 112—200.
BRUN C., OLSEN S., *Atlas of renal biopsy*, Edit. Munksgaard — W. B. Saunders, Copenhagen- — Philadelphia, 1986, 2nd edition, p. 11.
BRUN C., OLSEN S., RAASCHOV F., SØRENSEN A. W. S., *The localization in the human kidney following chrysotherapy. A biopsy study*, Nephron, 1964, **1**, 265.
BRYAN F. A., *The National Dialysis Registry*, 6th Annual Progress Report, 1974, 30.
BUCKSEW W. M., Jr. SOMEREN A., *Renal manifestation of sickle cell disease*, Arch. Intern. Med., 1974, **133**, 660.
BUISSON C., LAGRUE G., WEIL B. et al., *Myélome latent et insuffisance rénale aïgue après urographie intraveineuse*, Méd. Hyg., 1974, **32**, 385.
BULLOCK W., *Leprosy : a model of immunological perturbation in chronic infection*, J. Infect. Dis., 1978, **137**, 341.
BURDETTE S., SCHWARTZ R. S., *Idiotypes and idiotypic networks*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 219.

BURGE S. M., RYAN T. J., DAWBER R. P. R., *Juvenile onset systemic sclerosis*, J. Royal Soc. Med., 1984, **77**, 793.

BURNIE J., *A possible immunological mechanism for the pathogenesis of dermatitis herpetiformis with reference to coeliac disease*, Clin. Exp. Dermat., 1980, **5**, 451.

BURSTON J., DARMADY E. M., STRANACK F., *Nephrosis due to mercurial diuretica*, Br. Med. J., 1985, **1**, 1277.

BUSCH G. J., BIRTCH A. C., LUKE P. Jr. et al., *Human renal allografts. Glomerular deposits of immunoglobulins*, Pathol., 1971, **2**, 299.

BUSCH G. J., SCHAMBERG J. F., MORETZ R. C. et al., *Four patterns of human renal allograft rejection*, Transplant. Proc., 1977, **9**, 37.

BUSH G. J., GALVANER E. G., REYNOLDS E. J., *Human renal allografts : analysis of lesions in long-term survival*, Human Pathol., 1971, **2**, 253.

BUTT K. M. H., ARSHAD A. G., HONG J. H. et al., *Brighter outlook for kidney transplantation*, in *Prevention of kidney disease and long-term survival*, Avram M. M. (ed.), Plenum Medical Book Co., New York, 1982, p. 291.

CAERWINSCKI A. W., GINN H. E., *Bismuth nephrotoxicity*, Amer. J. Med., 1964, **37**, 969.

CALNE R. Y. et al., *Cyclosporin-A in clinical organ grafting*, Transplant Proc., 1981, **13**, 349.

CAMERON J. S., *The nephritis of Schönlein-Henoch purpura*, in *Progress in glomerulonephritis*, Kincaid-Smith P., D'Apice A. J. F., Atkins R. L. (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1979, p. 283.

CAMERON J. S., *Glomerulonephritis*, Brit. Med. J., 1980, **4**, 285.

CAMERON J. S., *Glomerulonephritis in renal transplants* , Transplantation, 1982, **34**, 237.

CAMERON J. S., *Glomerulonephritis. Current problems and understanding*, J. Lab. Clin., 1982, **99**, 755.

CAMERON J. S., *Henoch-Schönlein nephritis*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, ch. 42, p. 6104.

CAMERON J. S., CLARCK W. P., *A role for insoluble antigen-antibody complexes in glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 55.

CAMERON J. S., GLASSOCK R. J., *The nephrotic syndrome*, Edit. Marcel Dekker, New York, 1987, p. 30.

CAMERON J. S., OGG C. S. *Nephrotic syndrome in chronic lymphatic leukemia*, Br. Med. J., 1974, **4**, 164.

CAMERON J. S., TROUNCE J. R., *Membranous glomerulonephritis and the nephrotic syndrome appearing during mersalyl therapy*, Guys Hop. Rep., 1965, **114**, 101.

CAMERON J. S., TURNER D. R., *Recurrent glomerulonephritis in allografted kidneys*, Clin. Nephrol., 1977, **7**, 47.

CAMPOS A., SIBLEY R., KIM Y. et al. *The hemolytic uremic syndrome*, Kidney, 1981, **14**, 23.

CANFIELD C. J. et al., *Acute renal failure in Pl. falciparum malaria*, Arch. Intern. Med., 1968, **122**, 194.

CANTRELL E. G., *Nephrotic syndrome cured by removal of gastric carcinome*, Brit. Med. J., 1969, **2**, 739.

CAREGARO L., LUARO S., RICCI G. et al., *Distal renal tubular acidosis in hepatic cirrhosis : clinical and pathogenetic study*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 143.

CARETTE S., KLIPPEL J. H., BECKER J. L., *Controlled studies of oral immunosupressive drugs in lupus nephritis : a long-term follow-up*, Ann. Intern. Med., 1983, **99**, 1.

CARON C., LUNEAU C., GERVAIS M. H., et al., *La glomérulonéphrite de shunt : manifestations cliniques et histopathologiques*, Can. Med. Ass. J., 1979, **120**, 557.

CARPENTER C. P., *Immunology and genetics of transplantation*, in *Textbook of nephrology*, Massary S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, **2**, ch. 71, p. 93.

CARPENTER C. P., STROM T. B., GAROVOY M. R., *Renal transplantation : Immunobiology*, in *The Kidney*, Brenner B. M., Rector F. C., (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 2544.

CARRIE B. J., MXERS B. D., GOLBETZ H., *Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy*, Kidney Int., 1980, **17**, 669.

CARRIE B. J., SALVER W. R., MYERS B. D., *Minimal change nephropathy. An electrochemical disorder of the glomerular membrane*, Amer. J. Med., 1981, **70**, 262.

CARVALHO E. M., ANDREWS B. S., MARTINELLI R. et al., *Circulating immune complexes and rheumatoid factor in schistosomiasis and visceral leishmaniosis*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1983, **32**, 61.

CASE D. B. et al., *Proteinuria during long-term captopryl therapy*, J.A.M.A., 1980, **244**, 346.

GATTO G. R. D., McLEOD A. M., *Renal transplantation*, in *Recent advances in renal medicine*, 2, Peters N. F., Jones D. K., (eds.),, Edit. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, p. 55.
CELIGNY-SOLAC P., VILDE L. J., *Leptospiroses*, Concours Méd., 1979, **101**, 4991.
CHAIREZ R., HOLLINGER F. B., BRUSCHWIG J. P., DRESSMAN G. R., *Comparative biophysical study of hepatitis B antigen, subtypes and yw*. J. Virol., 1975, **15**, 182.
CHAPMAN P. J., PASCOE M. D., VAN ZYL-SMIT R., *Successful use of caplopril in the treatment of ,,scleroderma renal crisis''*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 106.
CHARMOT G., VILDE J. L., FROTTIER J., BASTIN R., *Trois observations de trichinose*, Ann. Méd. Intern., 1976, **127**, 813.
CHATTERJEE S. N., *National study on natural history of renal allografts in sickle cell disease or trait*, Nephron, 1980, **25**, 199.
CHEIGH J. S., MOURADIAN G., SUSIN M. et al., *Kidney transplant nephrotic syndrome : relationship between allograft histopathology and natural course*, Kidney Int., 1980, **18**, 358.
CHEIGH J. S., STENZEL K. H., RUBIN A. L., *Manual of clinical nephrology*, Martinus Nijhoff Publ., Hague, 1981 p. 241.
CHEIGH J. S., STENZEL K. H., SUSIN M. et al., *Kidney transplant nephrotic syndrome*, Ann. J. Med., 1974, **56**, 730.
CHRISTLIEB A. R., *Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus*, Med. Clin. North Amer., 1982, **66**, 1373.
CHUNG J., HABIB R., WHITE R. H. R., *Pathology of the nephrotic syndrome in children*, Lancet, 1970, **1**, 1399.
CLAMAN H. N., *Anti-inflammatory effects of corticosteroids*, Clin. Immunol. Allergy, 1984, **4**, 317.
CLARCKSON A. R., WOODROFFE A. J., BANNISTER K. M. et al., *The syndrome of IgA nephropathy*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 7.
CLARIS-APPIANI A., GALATO R., MARRA G., *Prediction of the progression of renal failure in adult and in pedialric patients with malignant focal glomerulosclerosis*, Clin. Nephr., 1986, **26**, 87.
CLARK J. A., WINKEIMANN R. K., WARD E . L., *Serological alteration in scleroderma and sclerodermatomyositis*, Mayo Clin. Proc., 1971, **46**, 104.
CLEMENT M., McGONIGLE R. J. S., MONKHOUSE P. G. et al., *Renal transplantation in Anderson-Fabry disease*, J. Royal Soc. Med., 1982, **75**, 557.
CLEMENTS P. J., FURST D. E., GABBEN W., *The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic disease*, Amer. J. Med., 1981, **71**, 38.
CLIVE D. M., STOFF J. S., *Renal syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 563.
CLOUGH J. D., VALENZUELA R., *Relationship of renal histopathology, in SLE nephritis to immunoglobulin class of anti-DNA*, Amer. J. Med., 1980, **68**, 80.
COCHRANE C. G., *The contact system of plasma in inflammation*, in *Immunology of inflammation*, Ward P. A., (ed.), Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, p. 361.
COGAN M. G., GRABER M. L., CONNOR D. G., *Chronic active hepatitis and membranous glomerulonephritis*, Amer. J. Gastroent., 1977, **68**, 386.
COGGINS C. H., *Renal failure in lymphoma*, Kidney Int., 1980, **17**, 847.
COHEN A. J., RUNDLES W., *Managing the complications of multiple myeloma*, Arch. Intern. Med., 1975, **135**, 177.
COHEN A. H., *Rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever* in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, 1, ch. 42, p. 696.
COHEN A. S., *Amyiloidosis*, N. Engl. J. Med., 1977, **299**, 522.
COHEN A. S., CATHCART E. S., SKINNEN M., *Amyloidosis : Current trends in its investigations*, Arthritis Rheum., 1978, **21**, 153.
COHEN A. S., WEGELIUS O., *Classification of a myloid*, Arthritis Rheum., 1980, **23**, 644.
COHEN D. J., SHERMAN W., OSSERMAN E. F., APPEL G. B., *Acute renal failure in patients with multiple myeloma*, Amer. J. Med., 1984, **76**, 247.
COHEN J. N., *Renal hemodynamic alteration in liver disease*, in *Kidney in systemic disease*, Suki W. N., Eknoyan G. (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 225.
COHEN S., JOHNSON A. R., HURD E., *Cytotoxicity of sera from patients with scleroderma. Effects on human endothelial cells and fibroblasts in culture*, Arthritis Rheum., 1983, **26**, 170.
COHEN S. L., *Hypertension in renal transplant recipients. Role of renal bilateral nephrectomy*, Brit. Med. J., 1973, **3**, 78.
COMBS R. C., HAZERLIGG D. E., *Dermatitis herpetiformis and membranous glomerulonephritis*, Cutis, 1980, **25**, 660.

CONN H. C., *A rational approach to the hepatorenal syndrome*, Gastroenterology, 1973, **65**, 321.
CONSTANZA M. E., PINN V. E., SCHWARTZ P. S., NATHANSON L. *Carcinoembryonic antigen-antibody complexe in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1973, **289**, 520.
COPLON S. N., DISKIN J. C., PETERSEN J., *The long-term clinical course of SLE in end stage renal disease*, N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 106.
COPPO R., BASOLO B., MARTINA G. et al., *Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 230.
CORDINGLY F. T., JONES N. F., WING A. J., HILTON P. J., *Reversible renal failure in malignant hypertension*, Clin. Nephrol., 1980, **14**, 98.
COSIO F. G., PENCE T. V., SHAPIRO F. L., KJELISTRAND C. M., *Severe renal failure in multiple myeloma*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 206.
COTRAN R. S., *Mechanisms of renal damage in reflux nephropathy*, in *Pyelonephritis*, **4**, *Urinary tract infections*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, p. 86.
COTRAN R. S., *Tubulointerstitial diseases*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1633.
COTRAN R. S., *Glomerulosclerosis in reflux nephropathy*, Kidney Int., 1982, **21**, 528.
COTRAN R. S., GALVANEK E., *Immunopathology of human tubuloin erstitial diseases : localization of immunoglobulins, complement and Tamm-Horsfall protein*, in *Contribution to nephropathy*, 1979, **16**, 126.
COTRAN R. S., PENNINGTON E. J., *Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 2nd ed., 1981, p. 1571.
COTRAN R. S., RUBIN R. H., TOLKOFF-RUBIN N. E., *Tubulointerstitial diseases*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C., (eds.), Edit W. B. Saunders, Philadelphia, **2**, 3rd edition, 1986, p. 1161.
COULAUD J. P., PATICIER A., VERNANT D., et al., *Epidémie de trichinose d'origine égyptienne. A propos de 6 cas observés à Paris*, Ann. Méd. Int., 1976, **127**, 467.
COUNAHAN R., CAMERON J. S., *Henoch-Schönlein nephritis*, in Contr. Nephrol., Massry S. G., (ed.), Edit. Karger, Basel, 1977, 7, 143.
COUNAHAN R., WINTERBORN M. H., WHITE R. H. R. et al., *Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children*, Brit. Med., J., 1977, **2**, 11.
COUSER W. G., *What are circulating immune complexes doing in glomerulonephritis*, N. Engl. J.. Med., 1981, **304**, 1230.
COUSER W. G., BAKER P. J., ADLER S., *Complement and the direct mediation of immune glomerular injury : a new perspective*, Kidney Int., 1985, **28**, 879.
COUSER W. G., SALANT D. J., *In situ immune complex formation and glomerular injury*, Kidney, Int., 1980, **17**, 1.
COUSER W. G., SALANT D., *In situ immune complex formation and glomerular injury*, Kidney Int., 1980, **17**, 308.
COUSER W. G., WAGONFELD J. B., SPARGO B. H., LEWIS, E. J., *Glomerular deposition of tumor antigen in membranos nephropathy associated with colonic carcinoma*, Amer. J. Med., 1974, **57**, 962.
COWARD R. A., MALLICK N. P., DELAMORE T. W., *Should patients with renal failure associated with myeloma be dialysed?*, Brit. Med. J., 1983, **287**, 1575.
COWDREY ST., *Hyperuricemia in infectious mononucleosis*, J.A.M.A., 1966, **196**, 319.
CREAM J. J., GUMPEL J. M., PEACHEY R.D.G., *Schönlein-Henoch purpura in the adult*, Quart J. Med., 1970, **39**, 461.
CROFTON J., DOUGLAS A., *Respiratory manifestations of systemic disease — systemic selerosis*, in *Respiratory disease*, Crofton J., Douglas A., (eds.), Edit. Blackwell, London, 1981, p. 707.
CROSNIER J., DESCAMPES B., KREIS H., *La transplantation rénale*, in *Néphrologie*, Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. -P. (eds.), Edit. Flamarion, Paris, 1980, 1307.
CRUICKSHANK B., *The basic of tissue damage and pathology of SLE*, in *Dubois' Lupus Erythematosus*, Wallace D. J., Dubois E. L., (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 53.
CRUYER P. E., KISSANE J., *Hemolytic-uremic syndrome in a young women*, Amer. J. Med., 1976, **60**, 1005.
CSOMA M., COPPENS I., FARBER C. M., ACHSLOGH J., LUSTMAN F., *La néphrite du shunt chez l'adulte : à propos d'une observation*, Acta Clin. Belg., 1980, **35**, 71.

CUNNINGHAM E., PROVOST T., BRENTJENS J. R., VENUTO R., *Acute renal failure secondary to interstitial lupus nephritis associated with changes in immunologically abnormalities*, Kidney Int., 1977, **12**, 464.
CURRAN J. M. et al., *Acquired immune deficiency syndrome : The past as prologue*, Ann. Intern. Med., 1983, **98**, 401.
CZIRJAK L., SZEGEDI G., *Benzene exposure and systemic sclerosis*, Ann. Intern. Med., 1987, **107**, 118.
DABBS D. J., MOREL-MAROGER L., STRILER L. et al., *Glomerular lesions in lymphomas and leukemias*, Amer. J. Med., 1986, **80**, 63.
DA COSTA C. R., DUPONT E., NAMERS R. et al., *Nephrotic syndrome in bronchogenic carcinoma : report of two cases with immunochemical studies*, Clin. Nephrol., 1974, **2**, 245.
D'AMIGO G., FERRARIO F., COLASANI G. et al. *Membranous glomerulonephritis and HBs antigenemia*, in *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Bartoli B., Chiandussi L., Sheila Sherlock (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 91.
DAMMACCO F., MIGLIETTA A., LOBREGHID G., *Cryoglobulins and pyroglobulins : an overview*, Ricerc. Cl. Lab., 1986, **16**, 247.
DANOVITSCH G. M., NORD E. P., BARKI Y., KRUGLIAK L., *Streptococcal lung abcess and acute glomerulonephritis*, Isr. J. Med. Sci., 1979, **15**, 840.
DA SILVA W. D., *Complement*, in *Fundamentals of immunology*, Bier O. G., Springer Verlag, Berlin, 1987, p. 111.
DATHAN J. R. E., HEYWORTH M. F., MACIVER A. G., *Nephrotic syndrome in chronic lymphocytic leukemia*, Br. Med., J., 1974, **3**, 655.
DAVIES M. G., DAVIES P. G, *Dermatitis herpetiformis, glomerulonephritis and HLA-DW$_3$*, Lancet, 1979, **2**, 911.
DAVIN J. C., MATHIEU P. R., DECHENNE C., *Electron microscopie studies in a long-term follow-up of a case of congenital nephrotic syndrome*, Nephron, 1985, **39**, 59.
DAVIS J. A., COHEN A. H., WIESBART R., PAULUS H. E., *Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum., 1979, **22**, 1018.
DAYAN S., SMITH E. C., *Nephrotic syndrome secondary to chronic pyelonephritis and ureterovesical reflux*, J. Urol., 1976, **115**, 108.
DECKER J. L., *Management*, in *The clinical management of SLE* Schur P. H. (ed.), Edit. Grune & Stratton, New York, 1983, p. 259.
DE COTEAU W. E., GERRARD J. W., CUNNINGHAM T. A., *Glomerulitis in dermatitis herpetiformis*, Lancet, 1973, **2**, 679 .
DEFREYN G., PROESMANS W., MACHIN S. J. et al., *Abnormal prostacyclin metabolism in the hemolytic-uremic syndrome : equivocal effect of prostacyclin infusions*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 43.
DE FRANZO R. A., COOKE C. R., WRIGHT J. R, HUMPHREY R. L., *Renal function in patients with multiple myeloma*, Medicine, 1978, **57**, 151.
DE FRANZO R. A., HUMPHREY R. L., WRIGHT J. R., COOKE C. R., *Acute renal failure in multiple myeloma*, Medicine, 1975, **54**, 209..
DELANO B. G., GOODWIN N. J., THOMSON G E., et al., *Chronic pyelonephritis as a cause of massive proteinuria and nephrotic syndrome*, Arch. Intern. Med., 1972, **129**, 73.
DE MONTIS G., CHABROLLE J., BERMAN D. et al., *Syndrome néphrotique et hypersensibilité aux pollens*, Ann. Med. Intern., 1976, **127**, 387.
DE REMEE R. A., WEILAND L. H., McDONALD T. J., *Respiratory vasculitis*, Mayo Clin. Proc., 1980, **55**, 492.
DESFROYES J. F., *T-cell lymphocytes*, N. Engl. J. Med., 1985, **313**, 576.
DESNICK R. J., SIMMONS R. L., ALLEN K. Y. et al., *Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation : Fabry's disease*, Surgery, 1972, **72**, 203.
DIAMOND H. G., MEISAL A., SHARON E., et al., *Hyperuricosuria and increased tubular secretion of urate in sickle cell anemia*, Amer. J. Med., 1975, **59**, 796.
DIAS N., HOCKEN A. G., *Oliguric renal failure complicating lithium carbonate therapy*, Nephron, 1972, **10**, 246.
DIJEON M., DROZ D., NOEL L. H. et al., *The role of circulating immune complexes in the glomerular disease of experimental hepatosplenic schistosomiasis*, Clin. Exp. Immunol., 1979, **35**, 329.
DIKMAN S. H., CHUNG J., KAHAN T., *Morphologic and clinical correlation in renal amyloidosis*, Human Pathol., 1981, **12**, 160.
DILLON H. C., REEVES M., *Streptococcal immune response in nephritis after skin infection*, Amer. J. Med., 1974, **56**, 333.
DINANT H. J., DECKER J. L., KLIPPEL J. H., *Alternative mode of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis*, Ann. Int. Med., 1982, **96**, 728.

DISCHE F. E., DULLIFORD E., PARSONS V., *Hemolytic uremic syndrome and idiopathic membranous glomerulonephritis*, Br. Med. J., 1978, **1**, 1112.

DISCHE F. E., HERBERTSON B. M., MELCHER D. H.,, MORELY A. R., *Membranous glomerulonephritis in transplant kidneys : recurrent or de novo disease in four patients*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 154.

DISCHE F. E., SWINSON D. R., HAMILTON E. B. D., PARSONS V., *Immunopathology of penicillamine induced glomerular disease*, J. Rheum., 1976, **3**, 145.

DIXON F. J., FELDMAN J. D., VASQUEZ J. J., *Experimental glomerulonephritis : the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis*, J. Exp. Med., 1961, **113**, 899.

DOBBIE J. G., KWAAN H. C., COLWLL J. A., SUFANWELA N., *The role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy*, Trans. Am. Acad. Ophtal. Oto-lar., 1973, **77**, 43.

DOBRIN R. S., DAY N. K., QUIE P. G. et al., *The role of complement immunoglobulin and bacterial antigen in coagulase-negative staphylococcal shunt nephritis*, Amer. J. Med., 1975, **59**, 660.

DODGE W. F., SPARGO B. H., BASS J. A., TRAVIS L. B., *The relàtionship between the clinical and pathological features of poststreptococal glomerulonephritis. A study of the early natural history*, Medicine, 1968, **47**, 227.

DODGE W. F., SPARGO B. H., TRAVIS L. B. et al., *Poststreptococal glomerulonephritis. A prospective study*, N. Engl. J. Med., 1972, **286**, 273.

DOGHERTY J. C., *Hypertension and the kidney*, în *Nephrology*, Forland M., (ed.), Medical Examination Publ., New York, 1983, .p. 222.

DOLLERY C. T., FRIEDMAN L.A., HENSBY C. N. et al., *Circulating prostacyclin may be reduced in diabetes*, Lancet, 1979, **2**, 1365.

DONADIO J. V., *Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis*, N. Engl. J. Med., 1984, **311**, 528.

DONADIO J. V., HOLLEY K. E., FERGUSON R. H., *Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide*, N. Engl. J. Med., 1978, **299**, 1151.

DONADIO J. V., KURTZ S. B., MITCHELL J. C. et al., *Platelet inhibitor treatment of diabetic, nephropathy*, Amer. Soc. Nephrol., 12th Ann. Meet., 1979, p. 145A.

DONADIO J. V. Jr., *Vasculitis*, în *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, **1**, ch. 42, p. 698.

DORHOUT MEES E. J., GEERS A. B., KOOMANS H. A., *Blood volume and sodium retention in the nephritic syndrome : A controversial pathophysiological concept*, Nephron, 1984, **36**, 201.

DORMONT J., DELFRAISSY J. F., *Infections diseases*, în *Nephrology*, Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., (eds.), Edit. John Wiley & Sons, 1979, p. 797.

DOUGLAS M. F. S., RABIDEAU D. P., SCHEARTZ M. M., LEWIS E. J., *Evidence of autologous immune complex nephritis*, N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 13, 1326.

DOUVAS, A., *Does Scl-70 modulate collagen production*, în Systemic Sclerosis? Lancent, 1988, ii, 475.

DOWSON K. P., *A comparative study of the clinical patterns of acute glomerulonephritis from a high and a low incidence area of New Zeeland*, N. Z. Med. J., 1982, **95**, 262.

DOWSON K. P., HAMMOND N., *Acute glomerulonephritis. The current role of the streptococcus*, N. Z. Med. J., 1976, **83**, 232.

DROZ D., NOEL I. H., LEIBOWITCH M., BARBANEL C., *Glomérulonéphrite et angéites nécrosantes*, în Act. Néphrol. Hôp. Necker, Edit. Flammarion Med. Sci., 1978, p. 199.

DRUET PH., PELLETIER L., HIRSCH F. et al., *Toxic immune nephropathy*, în *Nephrology*, Davison A. N., (ed.), Edit. Baillière — Tindall, London, 1988, **I**, p. 462.

DRUMMOND K. N., *Editorial retrospective : Hemolytic uremic syndrome—then and now*, N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 116.

DUBOIS E. L., STRAIN A. L., WALLACE D. J., *The LE cell test*, în *Dubois' Lupus erythematosus*, Wallace D. J., Dubois E. L., (eds.), Edit . Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 211.

DUBOIS E. L. WALLACE D. J., *Drug that exacerbate and induce SLE*, în *Dubois'Lupus erythematosus*, Wallace D. J., Dubois E. L., (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 450.

DUFLOT J. P., DORE C., FELLION G., *L'utilisation du carbonat de lithium dans une institution psychiatrique*, Am. Med. Phychol., 1973, **131**, 311.

DUNN M. J., *The patient with hypertension*, în *Manual of nephrology*, Schrier R. W., (ed.), Edit. Little Brown and Co., Boston, 1982, p. 221.

DUTHIE J. J. R., BROWN P. E., TRUELOVE L. H., et al., *Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report*, Am. Rheum. Dis., 1964, **23**, 193.

DWYER, J. M., *Manipulating the immune system with* immuneglobulin, N. Engl. J. Med., 1992, 326, 107.

EAGEN J. W., LEWIS E. J., *Glomerulopathies of neoplasia*, Kidney Int., 1977, **11**, 297.
EARLEY L. E., *Conclusive remarks and presentation of diagnostic criteria of the hepato-renal syndrome*, in *Hepato-renal syndrome*, Bartoli E., Chiandussi L. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 493.
EDDY A., SIBLERY R., MAUER S. M., KIM Y., *Renal allograft failure due to recurrent dense intramembranous deposit disease*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 305.
EDELMANN C. M., GREIFER I., BARNETT H. L., *The nature of kidney disease in children who fail to recover from apparent acute glomerulonephritis*, J. Pediatr., 1964, **64**, 879.
EISENGER A. J., SHORTLAND J. R., MOORHEAD P. J., *Renal disease in partial lipodistrophy*, Q. J. Med., 1972, **41**, 343.
EKNOYAN G., *Glomerular abnormalities in liver disease*, in *The kidney in liver disease*, Epstein M. (ed.), Edit. Elsevier North-Holland, New York, 1982, 2nd edition, 1982, p. 119.
EKNOYAN G., *Noninflammatory vascular diseases of the kidney*, in *Therapy of renal diseases*, Suki W. N., Massry S. G., (eds.), Martinus Nijhoff Publ., Dordrecht, 1984, p. 283.
EKNOYAN G., *Renal papillary necrosis*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, **2**, ch. 42, p. 6257.
EKNOYAN G., OLIVERO J., *The kidney in infectious diseases*, in *The kidney in systemic disease*, Suki W. N., Eknoiyan G. (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1976, p. 203.
EKNOYAN G., QUINBI W. Y., GRISSON R. T. et al., *Renal papillary necrosis — an update*, Medicine, 1982, **61**, 55.
ELFENBEIN I., PATCHERSKI A., SCHWARTZ A. W., WEINSTEIN A. G., *Pathology of the glomerulus in sickle-cell anemia with an without the nephrotic syndrome*, Am. J. Pathol., 1974, **77**, 357.
ELKON K. G., RYAN P. F. J., *Splenic function in non renal SLE*, Am. J. Med., 1980, **69**, 80.
ENDO L., CORMAN L. C., PANUSH R. S., *Clinical utility of assays for circulating immune cmoplexes*, Med. Clin. North. Am., 1985, **69**, 623.
EPSTEIN M., *Renal sodium heandling in cirrhosis*, in *The kidney in liver disease*, (Epstein M. (ed.), Edit. Elsevier North-Holland, New York, 1982, 2nd edition, p. 25.
EPSTEIN M., *Liver disease*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, **2**, ch. 51, p. 6304.
ETTENGER R. B., NEUSER E. T., MALEKZADEH M. H. et al., *Focal sclerosis in renal allografts*, Am. J. Dis. Child., 1977, **131**, 1347.
ETTINGER W. H., WISE R. A., STEVENS M. B., *Absence of positional change in pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1983, **75**, 305.
EVAN A. P., OLLERICH D A., *The effect of lithium carbonate on the structure of the rat kidney*, Am. J. Anat., 1972, **134**, 97.
EVANS T. W., NICHOLLS A. J., SHORTLAND J. R., *Acute renal failure in essential mixed, cryoglobulinemia : precipitation and reversal by plasma exchange*, Clin. Nephr., 1984, **21**, 287.
FABRE J. et al., *The kidney in maturity onset diabetes mellitus : a clinical study of 510 patients*, Kidney Int., 1982, **21**, 730.
FALCK H. M., TÖRNROTH R., KOCK B., WEGELIUS O., *Fatal renal vasculitis and minimal change glomerulonephritis complicating treatment with penicillamine*, Acta Med. Scand., 1979, **205**, 133.
FALCK H. M., TORNROTH T., WEGELIUS O., *Predominantly vaseular amyloid deposition in the kidney in patients with or no proteinuria*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 137.
FALK J. R., DALMASSO A. P., KIM Y., *Radioimmunoassay of the attack complex of complement in serum from patients with SLE*, N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 1594.
FAN P. T. et al., *A clinical approach to systemic vasculitic*, Semin. Arthr. Rheum., 1980, **9**, 248.
FANG L. S. T., *Nephrology*, McGraw-Hill Book Co., New York, 1982, p. 146—159.
FANG L. S. T., *Light chain nephropathy*, Kindey Int., 1985, **27**, 582.
FANG L. S. T., TOLKOFF-RUBIN N. E., RUBIN R. H., *Localization and antibiotic management of urinary tract infection*, Ann. Rev. Med., 1979, **30**, 225.
FANG P. H., CHEAN P. S., LEE Y. K., *Mortality in SLE. A 10 years review*, Brit. J. Med., 1973, **4**, 772.
FARAGGIANA T., CHURG J., GRISHMAN E. et al., *Light and electron-microscopic histochemistry of Fabry's disease*, Am. J. Pathol., 1981, **103**, 247.
FARWAR W. E., *Infections of the urinary tract*, Med. Clin. North Amer., 1983, **67**, 187.
FAUCI A. S., *Immunomodulators in clinical medicine* Ann. Intern. Med., 1987, **106**, 421.
FAUCI A. S., HAYNES B. F., KATZ P., *The spectrum of vasculitis : clinical, pathological, immunologic and therapeutic consideations*, Ann. Intern. Med., 1978, **89**, 660.
FAUCI A. S. et al., *Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotising vasculitis*, N. Engl. J. Med., 1979, **301**, 235.

FELDHOFF C., PISTOR K., BACHMANN H. et al., *Hemolytic uremic syndrome in 3 siblings*, Clin. Nephrol. 1984, **22**, 44.

FELSON D. T., ANDERSON J., *Evidence for superiority of immunosuppresive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis*, N. Engl. J. Med., 184, **311**, 1528.

FERGUSON R. M., et al., *Cyclosporin A in renal transplantation. A prospective randomized trial*, Surgery, 1982, **92**, 175.

FERRARIO F., KOURILSKY O., MOREL-MAROGER L., *Acute endocapillary glomerulonephritis in adults : a clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 17.

FERRIS T. F., *The kidney in hypertension*, Arch. Intern. Med., 1982, **142**, 1889.

FERRIS T. F., MORGAN W. S., LEVITIN H., *Nephrotic syndrome caused by probenecid*, N. Engl. J. Med., 1981, **265**, 381.

FESTENSTEIN H., DOYLE C. B. P., HOLMES J., *Long-term follow-up in London transplant group recipients of cadaver renal allografts. The influence of HLA maching on transplant outcome*. N. Engl. J. Med., 1986, **314**, 7.

FIASCHI E., *The hepato-renal syndrome*, in ; *Hepato-renal syndrome* (Bartoli E., Chiandussi L., (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p . 7.

FICHMAN M., BETHUNE J., *Effects of neoplasms on renal electrolyte function*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1973 **230**, 448.

FIELD M., BLOCK J. B., LEVIN R., RALL D. P., *Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders*, Am. J. Med., 1960, **40**, 258.

FIELDS H. A., HOLLINGER F. B., DESMYTER J. et al., *Biochemical and biophysical properties of hepatitis core particles derived from Dane particles and infected hepato-cytes*, Intervirology, 1977, **8**, 336.

FILLASTRE J. P., DRUET P., MÉRY J. P., *Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse*, in *The nephrotic syndrome*, (Cameron J. S., Glassock R. J. (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 16, p. 697.

FILLASTRE J. P., MOREL-MAROGER L., RICHET G., *Schönlein-Henoch purpura in adults*, Lancet, 1971, **1**, 1243.

FILLIT H., ZABRISKIE J. B., *Cellular immune studies of glomerulonephritis*, in *Clinical immunology of the kidney*, Zabriskie J. B. (ed.), Edit. John Wiley, New York, 1982, p. 109.

FINNERTY F. A., Jr., *Hypertensive encephalopathy*, Am. J. Med., 1972, **52**, 672.

FINNEY H. L., ROBERTS T. S., *Nephritis secondary to chronic cerebrospinal fluid-vascular shunt infection : „shunt nephritis"*, Child's Brain, 1980, **6**, 189.

FISHER K. A., LUGER A., SPARGO B. H., LINDHEIMER M. D., *A biopsy study of hypertension in pregnancy*, in *Pregnancy hypertension*, Bonnar J., Mac Gillivray I., Symonds M. (eds.), MTP Press, Lancaster, 1980, p. 333.

FLANIGAN W. J., *Clinical manifestations and management of renal allograft rejection*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, **2**, ch. 71, p. 6918.

FOLLANSBEE W. P., CURTISS F. I., MEDSGER T. A., *Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis*, Am. J. Med., 1984, **77**, 489.

FONG J. S. C., DE CHADEREVIAN J. P., KAPLAN B. S., *Hemolithic-uremic syndrome : current concepts and management*, Pediat. Clin. North Am., 1982, **29**, 835.

FONT J., TORRAS A., CERVERRA R., *Silent renal disease in SLE*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 283.

FORHNERT P. P., SHEPS S. G., *Long-term follow-up study of periarteritis nodosa*, Am. J. Med., 1967, **43**, 8.

FORLAND M., *Urinary tract infections*, in *Nephrology*, Forland M. (ed.) Medical Examination Publ. Co. Inc., New York, 1983, p. 243.

FORLAND M., *The management of urinary tract infections*, in *Therapy of renal disease and related disorders*, (Suki W. N., Massry S. G. (eds.), Martinus Nijhoff Publ., Dordrecht, 1984, ch. 16, p. 221.

FORLAND M., BANNAYAN G. A., *The renal effects of the paraproteinemia*, in *Nephrology*, Forland M., (ed.), Medical Examination Publ. Co. Inc., New York, 1983, p. 456.

FRADET Y., ROY R., LACHANCE J-G., NOEL R., *Kidney graft survival : role of blood transfusions and lymphocytotoxic antibodies*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 69.

FREEDMAN L. R., *Inflammatory and infections disorders of the kidney : A special form of interstitial nephritis*, in *The Kidney. Diagnosis and management*, Bricker N. S., Kirschenbaum M. A., (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 425.

FRIEDLAENDER M. M., KOPOLOVIC J., RUBINGER D. et al., *Renal biopsy in Fabry's disease eight years after successful renal transplantation*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 206.
FRIEDMAN E. A. et al., *Uremia in sickle-cell anemia treated by maintenance hemodialysis*, N. Engl. J. Med., 1974, **291**, 431.
FRIEDMAN E. A., ADLER A. J., *Renal disease due to extrarenal malignancy*, in *Nephrology*, Hamburger J., Crosnier, Grünfeld J. P. (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1979, p. 813.
FRIEDMAN E. A., BEYER M. M., *Urämie bei Diabetikern : Die Prognose wird günstiger*, Klin. Wschr., 1980, **58**, 1023.
FRIEDMAN R., BALLO G. R., BUXBAUM J. N., *Renal disease in rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum., 1980, **23**, 781.
FRYÖ B., SEDVALL G., *Lithium excretion*, in *Lithium. Research and therapy*, (Johnson F. M. (ed.), Academic Press, 1975, ch. 18, p. 84.
FULLER T. J., RICHMAN A. V., AUERBACH D. et al., *Immune complex glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue diseases*, Am. J. Med., 1977, **62**, 761.
GABOARDI F., PERLETII L., CAMBIE M., MIHATSCH M. J., *Dermatitis herpetiformis and nephrotic syndrome*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 49.
GALLO G. R., EMANCIPATOR S. N., *Postinfectious glomerulonephritis*, in *Pathology of glomerular diseases*, Rose S. (ed.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 63—77.
GAMBLE C. N., REARDAN J. B., *Immunopathogenesis of syphylitic glomerulonephritis. Elution of antitreponemal antibody from glomerular immune-complex disease*, N. Engl. J. Med., 1976, **292**, 449.
GAMBLE C. N., RUGGLES S. W., *The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia*. N. Engl. J. Med., 1978, **299**, 81.
GANEVAL D., JUNGERS P., NOEL L. H., DROZ D., *La néphropathie du myeloma*, Actual. Néphrol. Hôp. Necker, 1977, **41**, 309.
GARCIA-FUENTES M., MARTIN A., CHANTLER C., WILLIAMS D. G., *Serum complement components in Henoch-Schönlein purpura*, Arch. Dis. Child., 1978, **53**, 417.
GARDENSWARTZ M. H., LERNER C. W., SELIGSON G. R. et al. *Renal disease in patients with AIDS : a clinico-pathologic study*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 197.
GOROVOY M. R., *Immunogenetic associations in nephrotic states*, in *Nephrotic syndrome*, Brenner B. M., Stein J. H. (eds.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1982, ch. 10, p. 159.
GARRETT I. M., WINKELMANN R. K., SCHLEGEL J. F., *The course of esophageal deterioration in scleroderma*, Mayo Clin. Proc., 1971, **46**, 92.
GARY N. E., MAZZARA J. T., HOLFELDER L., *The Schönlein-Henoch syndrome*, Ann. Int. Med., 1970, **72**, 229.
GATTERY J. M., MILNE J., HOUSE R. K., *Observation on hepatic and renal dysfunction in trichinosis. Anatomic changes occurring in cases of trichinosis*, Amer. J. Med., 1956, **21**, 567.
GAVRAS H., GAVRAS H., CANNON P. J., *Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in progressive systemic sclerosis?*, Arch. Intern. Med., 1977, **137**, 1554.
GEDDA P. O., *On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis*, Acta. med. scand., 1955, **150**, 443.
GELFAND M. C., FRANK M. M., GREEN I., *Binding sides for immune complexes containing IgG in the renal interstitium*, Clin. Immunol. Immunopathol., 1979, **13**, 19.
GEORGE C. R. P., HICKMAN R. O., STRICKER G. E., *Inflantile nephrotic syndrome*, Clin. Nephrol., 1976, **5**, 20.
GEORGESCU L., *Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie*, Edit. Medicală, București, 1978, p. 177.
GEORGESCU L., DRĂGAN P., ROMOȘAN I., *Structural modification in rejection of renal transplantation*, Timișoara Med., 1984, **29**, suppl. 1.
GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN, I., *Nefropatiile glomerulare*, Edit. Facla, Timișoara, 1983, p. 162—200.
GERBER M. A., PARONETTO F., *IgE in glomeruli in patients with nephrotic syndrome*, Lancet, 1971, **1**, 1097.
GERMUTH F. G., RODRIGUEZ E., *Immunopathology of the renal glomerulus*, Edit. Little Brown, Boston, 1973, p. 102.
GERMUTH F. G., RODRIGUEZ E., *Immunopathology of the renal glomerulus*, in *Immune complex deposits and antibasement membrane disease*, Edit. Little Brown and Co., Boston, 1973, p. 198.
GERVAIS M., RICHARDSON J. B., CHIU J., DRUMMOND K. N., *Immunofluorescent and histologic findings in the hemolytic uremic syndrome*. Pediatrics, 1971, **47**, 352.

GHOSH L., MUEHRCKE R. C., *The nephrotic syndrome. A problem to lymphoma*, Ann. Int. Med., 1970, **72**, 379.
GIGLIOLI G., *Malaria and renal disease with special reference to lymphoma*, Ann. Int. Med., 1970, **72**, 379.
GILBOA N., DURANTE D., GUGGENHEIM S. et al. *Immune deposis nephritis and single complement cryoglobulinemia associated with chronic lymphocytic leukemia*, Nephron, 1979, **24**, 223.
GILLOT M., BROYER M., CATHELINEAU L. et al. *Nutrition enterale a débit constant en néphrologie pediatrique*, Arch. Fr. Pediatr., 1980, **37**, 497.
GINSBURG I., *Mechanism of cell and tissue injury induced by group A streplococi. Relation to poststreplococcic sequelae*, J. Infect. Dis., 1972, **126**, 294.
GINZLER E. M., BLUMENTHAL D. R., *Renal involvement in SLE : clinical and pathological spectrum*, în *The Kidney and rheumatic disease*, Bacon P. A., Holder N. M. (eds.), Edit. Butterworth, London, 1982.
GIROMINI M., LAPERRUOZA C., *Prolonged survival after bilateral nephrectomy in adult with hemolytic-uremic syndrome*, Lancet, 1969, **2**, 169.
GLASER V., LANG H., REINHOLD G. et al., *Nierenbeteiligung bei „Mixed connective tissue disease" (Sharp-Syndrom)*, Z. Urol. Nephrol., 1981, **74**, 501.
GLASSOCK R. J., *A clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive glomerulonephritis*, Nephron, 1978, **22**, 253.
GLASSOCK R. J., *The nephrotic syndrome*, Hosp. Pract., 1979, **14**, 105.
GLASSOCK R. J., *Clinical features of immunologic glomerular diseases*, în *Immunologic mechanisms of renal diseases*, Wilson C. B. (ed.), Edit. Churchill Livigsto ne, NewYork, 1979, p. 255.
GLASSOCK R. J., *Other heredofamilial diseases*, în *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6170.
GLASSOCK R. J., *Goodpasture syndrome*, în *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.) Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, I, ch. 42, p. 6108.
GLASSOCK R. J., *Renal involvement in cutaneous diseases*, în *Text-book of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, I, ch. 42, p. 6174.
GLASSOCK R. J., ADLER S. G., WARD H. J., *Primary glomerular disease* în *The kidney*, Brenner B. M., Recton F. C. (eds.), 3rd edition, Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, p. 929.
GLASSOCK R. J., COHEN A. H., *Secondary glomerular disease*, în *The kidney*, Brener B.M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd edition, **2**, ch. 27, p. 1492.
GLASSOCK R. J., COHEN A. H., ADLER S. G., *Secondary glomerular disease*, în *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), dit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, p. 1014.
GLASSOCK R. J., FELDMAN D., REYNOLDS E. S. et al., *Human renal isografts : A clinical and pathologic analysis*, Medicine, 1968, **47**, 411.
GLASSOCK R. J., FRIEDLER R. M., MASSRY S. G., *Kidney and electrolyte disturbances in neoplastic diseases. Contributions to nephrology*, 1977, **2**, 2.
GLENNER G., *Amyloid deposits and amyloidosis : The betafibriloses*, N. Engl. J. Med., 1980 **302**, 1283.
GODEAU P., TREPO C., HESSEMAN G. et al., *Periarteritis nodosa and Australia antigen. Comparative study of 54 cases*, Sem. Hôp., 1977, **53**, 613.
GOLDSTEIN D. A., MASSRY S. G., *Diabetic nephropathy. Clinical course and effect of hemodialysis*, Nephron, 1978, **20**, 286.
GOLDSTEIN M. H., CHURG J., STRAUSS L., GRIBETZ D., *Hemolytic-uremic syndrome*, Nephron, 1979, **23**, 263.
GOLDSTEIN M. H., CHURG J., STRAUSS L., GRIBETZ D., *Hemolytic uremic syndrome*, Nephron, 1979, **23**, 841.
GONZALES-CARRILLO M., RUDGE C. J., GARSONS V. et al., *Renal transplantation in sickle cell disease*, Clin. Nephrol., 1982, **18**, 209.
GONZALO A., MAMPASO F., GALLEGO N., et al., *Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and depostis of IgM and C_3 in the involved renal tissue*, Clin. Nephrol., 1981, **16**, 193.
GOOSEN J. P., STATIUS VAN EPS L. W., SCHOUTEN H., GITERSON A. L., *Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease*, Clin. Chim. Acta, 1972, **41**, 149.
GOREVIC P. D., KASSAB H. J., LEVO Y., *Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long-term follow-up of 50 patients*, Am. J. Med., 1980, **69**, 287.

GOTTLIEB M. S., SCHROF R., SHANKER H. M., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*, N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 1425.
GOUET D., MARECHARUD R., TOUCHARD G. et al., *Syndrome néphrotique associé à une leucémie lymphoïde chronique. Revue de la litterature à propos d'un cas*, Nouv. Press. Méd., 1982, **11**, 3047.
GOURLEY, M. F., *Genetics in Steinberg A. D., moderator.* S. L. E. Ann. Int. Med ., 1991, **115**, 548.
GOWER P. E., *A prospective study of patients pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy*, Quart. J. Med., 1976, **45**, 315.
GRISHMAN E., CHURG J., *Focal segmental lupus nephritis*, Clin. Nephrol. 1982, **17**, 5
GROSHONG T., MENDELSON L., MENDOZA S. et al., *Serum IgE in patients with minimal change nephrotic syndrome*, I. Pediatr., 1973, **83**, 767.
GROSSMAN M. E., BIA M. J. M., GOLDWEIN M. L., HILL G., GOLDBERG M., *Giant kidney in Waldenström's macroglobulinemia*, Arch. Intern. Med., 1977, **137**, 1613.
GRÜNFELD J. P., *The clinical spectrum of hereditary nephritis*, Kidney Int., 1985, **27**, 83.
GRÜNFELD J. P., KLEINKNERCHT P., ASSAY J. et al., *Intrarenal distribution of blood-flow, cardiac output and renin secretion in hypertensive patients*, in *Radionuclides in nephrology*, Blaufox M. D., Funk-Brentano J. L. (eds.), Edit. Grune and Stratton, New York, 1972, p. 30.
GRÜNFELD J. P., NOEL L. H., BOBRIE G., et al., *Advances in the understanding of inherited renal diseases*, in *Nephrology*, Davison A. M. (ed.), Edit. Ballière-Tindall, London, 1988, **1**, p. 637.
GUBLER M., LEVY M., BROYER M. et al., *Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature*, Am. J. Med., 1981, **70**, 493.
GUNDERSEN H. J. G., MOGENSEN S. E., SEYER-HANSEN et al., *Anomalies précoces et tardives du rein diabétique*, in *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*, Edit. Flammarion Med. Sci., 1978, **47**, 11.
GURLAND H. G. et al., *Plasmapheresis in renal transplantation*, Kidney Int., 1983, **23**, suppl. **14**, S. 82.
GUTMAN R. A., STRIKER G. E., GILLILAND B. C., CUTLER R. E., *The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis*, Medicine, 1972, **51**, 1.
GUTTERMANN L. A., LEVINE D. M., GEORGE B. S., SHARMA H. M., *The hemolytic uremic syndrome : recovery after treatment with vincristine*, Ann. Intern. Med., 1983, **98**, 612.
HABIB R., BOIS E., *Heterogenité des syndromes néphrotiques infantile*, Helv. Paediatr. Acta, 1973, **28**, 91.
HABIB R., LEVY M., *Anaphylactoid purpura nephritis*, Clin. Pediatr., 1973, **12**, 445.
HALL C. L., *Gold and penicillamine induced renal disease*, in *The kidney and rheumatic disease*, Bacon B. A., Hadler N. M., (eds.), Edit. Butterworth Scientific, London, 1982, p. 246.
HALL R. P., LAWLEY T. J., HECK J. A., KATZ S. I., *IgA-containing circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis, Henoch-Schönlein purpura, systemic lupus erythematosus and other diseases*, Clin. Exp. Immun., 1980, **40**, 431.
HALLMAN N., HJELT N., *Congenital nephrotic syndrome*, J. Pediatr., 1959, **55**, 152.
HAMBURGER J., *Immunology of glomerulonephritis*, Proc. 8th Int. Congr. Nephrol.,Athens, 1981, p. 55—61.
HAMBURGER J., CROSNIER J., NOEL L—H., *Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation*, Ann. Rev. Med., 1978, **29**, 67.
HAMBURGER J., HINGLAIS N., NOEL L. M., *Le démembrement des glomérulonéphrites*, Ann. Med. Interne, 1976, **127**, 133.
HAMBURGER J. et al., *Néphrologie*, Edit. Flamarion, Paris, 1966.
HAMEL-ROY J., DEVROEDE G., ARHAN P., *Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma*, Gastroenterology, 1985, **88**, 1.
HAMMOND D., LIEBERMAN E., *The hemolytic-uremic syndrome. Renal cortical thrombotic microangiopathy*, Arch. Intern. Med., 1970, **126**, 816.
HAMMOND N., DOWSON K. P., *Sequential complement changes after childhood acute nephritis*, N. Z. Med. J., 1979, **90**, 55.
HANCOCK W. W., THOMSON N. M., ATKINS R. C., *Composition of interstitial cellular infiltrate identified by monoclonal antibodies in renal biopsies of rejecting human renal allografts*, Transplantation, 1983, **35**, 458.
HANSEN H. E., HESTBECH J., OLSEN S., AMDISEN B., *Renal function and renal pathology in patients with lithium induced impairment of renal concentrating ability*, Proc. Europ. Dial. Trans. Assoc., 1977, **14**, 518.
HARDING G. K. M., RONALD A. R., NICOLLE L. E. et al. *Long-term antimicrobial prosylaxis for recurrent urinary infections in women*, Rev. Infect. Dis., 1982, **1**, 438.

HARDWICKE J., SOOTHILL J. F., SQUIRE R. J. et al., *Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity*, Lancet, 1959, **1**, 500.
HARMON C. C., *Antinuclear antibodies in autoimmune disease ; significance and pathogenicy*, Med. Clin. North. Am., 1985, **69**, 547.
HARRIS D., *Rheumatoid arthritis : The clinical spectrum*, in *Textbook of rheumatology*, Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds.), Edit. W. B. Saunders, London, 1981, p. 953.
HARRIS J., COPELAND D., *Impaired immunoresponsiveness in tumor patients*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1974, **230**, 56.
HARRIS H. W., UMETSU D., GEHA R., HARMON W. E., *Altered immunoglobulin status in congenital nephrotic syndrome*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 308.
HATCH F. E., AZAR S. H., AINSWORTH T. E. et al., *Renal studies in young adults with sickle-cell anemia*, J. Lab. Clin. Med., 1970, **76**, 632.
HAUGLUSTAINE D., VAN DAMME B., VAN RENTERGHEM Y., MICHIELSEN P., *Recurrent hemolytic uremic syndrome during oral contraception*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 148.
HAUSER S. L., DOWSON S. M., LEHRICH J. R., *Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three armstudy of high-dose intravenous cyclophosphamide plasma exchange and ACTH*, N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 173.
HAUTEKEETE M. L., NAGLER J. M., CUYKENS J. J. et al., *PGF 1 alfa levels and prostacyclin therapy in 2 adults with hemolytic uremic syndrome*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 157.
HAYSLETT J. P., BENSCH K. G., KASHAGARIAN M., ROSENBERG L. E., *Focal glomerulitis due to penicillamine*, Lab. Invest., 1968, **19**, 376.
HEANEY D. J., KUPOR L. R., GYÖRKEY F. et al., *Membranous nephropathy associated with rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum., 1978, **23**, 781.
HEINZE V., KLUTHE R., DIETLER P., GESSLER U., *Lungenbluten mit Glomerulonephritis*, Med. Klin., 1966, **61**, 425.
HELIN H., KORPELA M., MUSTONEN J., PASTERNACK A., *Mild mesangial glomerulopathy — a frequent finding in rheumatoid arthritis patients with hematuria or proteinuria*, Nephron, 1986, **42**, 224.
HELIN H., PASTERNACK A., FALK H., KUHLBÄCK B., *Recurrence of renal amyloid and de novo membranous glomerulonephritis after transplantation*, Transplantation, 1981, **32**, 6.
HENRICH W. L., *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory agents*, Am. J. Kideny Dis., 1983, **2**, 478.
HENDRICKSE R. G., ADENIYI A., *Quartan malarial nephrotic syndrome in children*, Kidney Int., 1979, **16**, 64.
HENSON P. M., CORDON J. L., *Cellular components of inflammation platelets*, in *Textbook of rheumatology*, 2nd edition, Kelly W. N., et al. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 169.
HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the kidney*, Edit. Little Brown Co., Boston, 1966, p. 211.
HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the kidney*, Edit. Little Brown Co., Boston, 1974, p. 188.
HEPTINSTALL R. H., *Interstitial nephritis. A brief review*, Amer. J. Path., 1976, **83**, *1*, 214.
HEPTINSTALL R. K., *Pathology of the kidney*, 2nd edition, Edit. Little Brown, Boston, 1974, p. 913.
HEPTINSTALL R. K., *Microangiopathic hemolitic anemia*, in *Pathology of the kidney*, Edit. Little Brown, Boston, 1978, p. 696.
HEPTINSTALL R. H., *Pathology of the kidney*, 3rd edition, Edit. Little Brown, Boston, 1983.
HERDSON P. B., *Diffuse exudative and proliferative glomerulonephritis*, in *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*, Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Levell-Becker E. D. (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1973, p. 393.
HERF S., POHL S., STURGILL B., BOLTON W. K., *An evaluation of diabetic and pseudodiabetic glomerulosclerosis*, Am. J. Med., 1979, **66**, 1040.
HESTBECH J., HANSEN H. E., AMDISEN A., OLSEN S., *Chronic renal lesion following long term treatment with lithium*, Kidney Int., 1977, **12**, 205.
HEYDEN S., BARTEL A. G., HAMES C. G., McDONOUGH J. R., *Elevated blood pressure levels in adolescents*, JAMA, 1969, **209**, 1683.
HIGGINS M. R., RUSSEL E. R., STILL W. J. S., *Nephrotic syndrome with oat cell carcinoma*, Brit. Med. J., 1974, **3**, 450.
HIKI Y., LEONG A. S.-Y., MATHEUW T. H. et al., *Typing of intraglomerular mononuclear cells associated with transplant glomerular rejection*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 244.
HILL G. S., MOREL-MAROGER L., MERY J. P. et al., *Renal lesion in multiple myeloma : their relationship to associated protein abnormalities*, Am. J. Kidney Dis., 1983, **2**, 423.
HILL L. L., ZINGER D. B., FALLETA J., STASNEY R., *The nephrotic syndrome in congenital syphilis : An immunopathy*, Pediatrics, 1972, **49**, 260.

HILLION D., VILLEVOEUF J., HILLION Y. et al., *Appearance of systemic amyloidosis in a chronic hemodialysis patient*, Nephron, 1985, **41**, 511.
HILTON P. J., JONES N. F., TIGHE J. R., *Nephrotic syndrome with heart disease : a reappraisal*, Br. Med., J., 1968, **3**, 584.
HINGLAIS N., GARCIA-TORRES R., KLEINKNECHT D., *Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathological features observed in 65 patients*, Am. J. Med., 1974, **56**, 52.
HIRSHEL B. J., BENUSIGLIO L. N. FAVRE H. et al., *Glomerulonephritis associated with hepatitis B : report of a case and review of the literature*, Clin. Nephrol. 1977, **8**, 404.
HODSON C. J., *Reflux nephropathy*, Med. Clin. North Amer., 1978, **62**, 1201.
HODSON C. J., COTRAN R. S. *Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and chronic pyelonephritis*, in *Tubulointerstitial nephropathies*, Cotran R. S. (ed.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 83.
HOEPRICH P., *Infectious diseases*, Harper & How Publishers, Philadelphia, 3rd edition, 1983.
HOLMBERG L., BOMAN G., BOTTIGER L. E. et al., *Adversa reactions to nitrofurantoin : Analysis of 921 reports*, Amer. J. Med., 1980, **69**, 733.
HONIG C., MOURADIAN J. A., MONTOLIN J., et al., *Mesangial electron-dense deposits in membranous nephropathy*, 1980, **42**, 427.
HONKANEN E., TÖRNROTH T., PETTERSSON E., KUHLBÄCK B., *Glomerulonephritis in renal allografts : results of 18 years and analysis of 1282 renal transplantations*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 210.
HONKANEN E., TÖRNROTH T., PETTERSON E., SKRIFVARS B., *Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy : a report of four cases and review of the literature*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 87.
HOPPER J. E., *Tumor related renal lesions*, Ann. Intern. Med., 1974, **81**, 550.
HORDON L. D., SELLARS L., MORLEY A. R. et al., *Haematuria in rheumatoid arthritis : an association with mesangial glomerulonephritis*, Ann. Rheum. Dis., 1984, **43**, 440.
HOSHINO-SHIMIZU S., BRITO T., KANAMURA N. Y. et al., *Human schistosomiasis : S. mansoni antigen detection in renal glomeruli*, Trans. Roy. Trop. Med. Hyg., 1976, **70**, 492.
HOSTETTER T. H., *Diabetic nephropathy*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, 3rd edition, **II**, p. 1377.
HOSTETTER T. H., OLSON J. L., RENNKE H. G. et al., *Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse reponse to renal ablation*, Am. J. Psysiol., 1981, **241**, 85.
HOUBA V., *Experimental renal disease due to schistosomiasis*, Kidney Int., 1979, **16**, 30.
HOYER J. R., ANDERSON C. E., *Congenital nephrotic syndrome*, Clin. Perinatal., 1981, **8**, 133.
HOYER J. R., MAUER S. M., KJELISTRAND C. M. et al., *Successful renal transplantation in 3 children with congenital nephrotic syndrome*, Lancet, 1973, **1**, 1410.
HSU H. C., LIN G.-H., CHANG M.-H., CHEN C.-H., *Association of hepatitis B surface (HBa) antigenemia and membranous nephropathy in children in Taiwan*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 121.
HUFF J. C., WESTON W. L., *Erythema multiforma. Dermatology*, 1974, **121**, 31.
HUGNES G. R. V., *The treatment of SLE : the case for conservative management*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 299.
HUMES H. D., WEINBERG J. M., *Toxic nephropathies*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, 3rd edition, **II**, p. 1491.
HUMPHREYS M. H., *Tromboembolic disorders of the major renal vessels*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1742.
HUTTUNEN N.-P., *Congenital nephrotic syndrome of Finnish type*, Arch. Dis. Child., 1976, **51**, 344.
HUTTUNEN N.-P., VEHASKARI M., VILKARI M., LAIPIO M.-L., *Proteinuria in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 12.
HYMAN L. R., BURKHOLDER P. M., JOO P. A., SEGAR W. E., *Malignant lymphoma and the nephrotic syndrome. A clinico-pathologic analysis with light, immunofluorescence and electromicroscopy of the renal lesions*, J. Pediatr., 1973, **82**, 207.
IESATO K., MORI Y., UEDA S. et al., *Renal tubular dysfunction as a complication of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis*, Clin. Nephrol., 1982, **17**, 46.
INFERRERA C., BARRESI G., CHIMICATA S. et al., *Morphologic considerations on the placenta in congenital nephrotic syndrome of Finnish type*, Virch. Arch. Am. Pathol. Anat. Histol., 1980, **389**, 13.
INGELFINGER J. R., AVNER E. D., TOLKOFF-RUBIN N. E. et al., *Single dose Amoxicillin treatment of noncomplicated urinary tract infections as effective as conventional therapy*, Pediatric Res., 1981, **15**, 694.
INAN R. D., *Immune complexes in SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 49.

INVERNIZZI F., SACCA I I I., (I I I I N., *The cryoglobulinemia syndrome*, Ricer. Clin. Lab., 1986, **16**, 269.
ITO H., HATTORI S., MATSURA I. et al., *Hepatitis B antigen-mediated membranous glomerulonephritis. Correlation of ultrastructural change with HBsAg in the serum and glomeruli*, Lab. Invest., 1981, **44**, 214.
IZUI S., LAMBERT P. H., MIESCHER P. A., *In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA*, J. Exp. Med., 1976, **144**, 428.
JACQUOT C., NOCHY D., D'AUZAC C. et al., *Glomerulonephritis, B monoclonal small lymphocytic lymphoma and mixed cryoglobulinemia*, Clin. Nephrol. 1987, **27**, 263.
JAFFE I. A., TRESER G., SUZUKI Y., EHRENREICH T., *Nephropathy induced by D-penicillamine*, Ann. Intern. Med., 1986, **61**, 549.
JENNER F. A., MACNEIL S., *Effects of lithium ions on the ADR action of vasopressin in the rat*, Brit. J. Pharm., 1975, **55**, 527.
JENNINGS R. B., EARLE D. P., *Poststreptococcal glomerulonephritis : Histopathologic and clinical studies of acute and early chronic latent phases*, J. Clin. Invest., 1961, **40**, 1525.
JEUNE M., FREYCON M. T., HERMIER M. et al., *Les néphropathies des lipodystrophie progressive maladie Barraquer-Simons*, Ann. Pediatr., 1965, **41**, 749.
JOHNSON K. J., STRIKER G., KILLEN P., *Immunopathology of glomerular disease*, in *Immunology of inflammation*, Ward P. A. (ed.), Edit. Elsevier, Amsterdam, 1983, p. 1.
JOHNSON M., HARRISON H. E., RAFERTY A. T., ELDER J. B., *Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man*, Lancet, 1979, **1**, 325.
JOHNSTON R. B., *Monocytes and macrophages*, N. Engl. J. Med., 1988, **318**, 747.
JONES J. V., *Plasmapheresis in the treatment of immunological disease*, Clin. Immun. Allergy, 1985, **5**, 13.
JONES N. F., *Renal amyloidosis : pathogenesis and therapy*, Clin. Nephrol., 1976, **6**, 459.
JONES N. F., HILTON P. J., TIGHE J. R., HOBBS J. R., *Treatment of „primary" renal amyloidosis with melphalan*, Lancet, 1972, **2**, 616.
JONES R. H., HAYAKAWA H., MACKAY J. D. et al., *Progression of diabetic nephropathy*, Lancet, 1979, **1**, 1105.
JOPPICH R., *Das nephrotische Syndrom in Kindesalter*, Med. Klin., 1974, **69**, 128.
JORDAN G. W., *Serum calcium and phosphorus abnormalities in leukemia*, Am. J. Med., 1966, **41**, 381.
JORDAN S. C., LAMIRE J. M., *Acute glomerulonephritis : Diagnosis and treatment*, Pediatr. Clin. North Amer., 1982, **29**, 857.
KAHALEH M. B., SHERER G. K., I I OY E. C., *Endothelial cell injury in scleroderma*, J. Clin. Invest., 1974, **58**, 240.
KAHALEH, M. B. și LEROY, E. C., *Interleukin-2 in Scleroderma : correlation of serum level with extent of skin inwolvement and disease duration*, Ann. Int. Med. 1989, **110**, 446.
KALOWSKI S., KINKAID-SMITH P., *Glomerulonephritis in Henoch-Schönlein syndrome*, in *Glomerulonephritis*, Kinkaid-Smith P., Mathew T. H., Becker E. L. (eds.), Edit. John Wiley, New York, 1973, p. 1123.
KALOYANIDES, G. J., *Effects of heart and liver diseases and neoplasia on kidney and electrolyte metabolism. Heartdisease*, în "Textbook of nephrology" sec. edit. sub redacția Massry, S. G. și Glassock, R. J., cp. 56, pg. 962, editura Williams și Wilkinson 1989.
KANFER A., SRAER J. D., FEINIUCH M. J. et al., *Insuffisance rénale aiguë au cours de la périartérite noueuse*, Nouv. Presse Méd., 1976, **5**, 1883.
KAPADIA S. B., *Multiple myeloma : A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases*, Medicine, 1980, **29**, 308.
KAPLAN A. P., *The intrinsic Scoagulation, fibrinolitic and kini-forming pathways of man*, in *Textbook of rheumatology*, Kelly W. N. et al. (eds.), 2nd edition, Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 95.
KAPLAN B. S., CHESNEY R. W., DRUMMOND K. N., *Hemolytic uremic syndrome families*, N. Engl. J. Med., 1975, **292**, 1090.
KAPLAN B. S., DRUMMOND K. N., *The hemolytic uremic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 841.
KAPLAN B. S., WIGLESWORTH F. W., DRUMMOND K. N., *The glomerulopathy of congenital syphilis — an immune deposit disease*, J. Pediatr., 1972, **81**, 1154.
KAPLAN N. M., *Clinical hypertension*, Medcom Press, New York, 1973, p. 50.
KARLSBERG R. P., LACHER J. W., BARTECCHI C. E., *Adult hemolytic-uremic syndrome*, Arch. Intern. Med., 1977, **137**, 1155.
KARPATKIN S., HOLMSEN H., *Composition of platelets*, in *Hematology* Williams W. J., (ed.), Edit. McGraw-H ill, New York, 1983 p. 1136.

KASCHULA R. O. C., UYS C. J., DUIJTEN R. H. et al., *Nephrotic syndrome of congenital syphilis. Biopsy studies of four cases*, Arch. Path., 1974, **97**, 289.
KASSAN S. S., GARDY M., *Sjögren's syndrome : an update and overview*, Amer. J. Med., 1978, **54**, 1037.
KATAFUKI R., TAGUCHI T., TAKEVAYASHI S., HARADA T., *Proteinuria in amyloidosis correlates with epithelial detachment and distorsion of amyloid fibrils*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 1.
KATZ P., *Immunosuppresant therapy*, în *Advances in internal medicine*, Stollerman G. H. (ed.), Year Book Co., Chicago, 1984, p. 167.
KAUFFMANN R. H., HOUWERT D. A., *Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes*, Clin. Nephrol., **1981, 16**, 155.
KAUFFMANN R. H., THOMPSON J., VALENTJIN R. M. et al., *The clinical implications and the patogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis*, Am. J. Med., 1981, **71**, 17.
KAYE D., SANTORO J., *Urinary tract infection*, în *Principle and practice of infectious disease*, Mandell G. L., Douglas R. F., Bennett J. E. (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1979, p. 119.
KELLEY, W. N. şi FOX, I. H., *Antihyperuricemic drugs*, în *Textbook of Rheumatology*, sub redacţia KELLEY, W. N., cp. 53, pag. 889, Ed. Saunders, 1989.
KIBUKAMUSOKE W., HULT R., WILKS E., *The nephrotic syndrome in Uganda and association with quartan malaria*, Q. J. Med., 1963, **36**, 393.
KIDA H., TAKEDA S., YOKOYAMA H. et al., *Focal glomerular sclerosis in pre-eclampsia*, Clin. Nephrol., 1985, **24**, 221.
KIKUTA Y., YOSHIMURA Y., SAITO T. et al., *Nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis in identical twins*, J. Pediatr., 1983, **102**, 586.
KIMBALL K. G., *Amyloidosis in association with neoplastic disease*, Ann. Intern. Med., 1961, **55**, 958.
KIMBERLEY R. P., *Pulse methyprednisolone in SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 261.
KIMURA T., OTA M., *Epidemiologic study of hypertension. Comparative results of hypertensive surveys in two areas in Worthern Japan*, Amer. J. Clin. Nutr., 1965, **17**, 381.
KINKAID-SMITH P., *The prevention of renal failure*, Proc. 5th Int. Congr. Nephrol., 1972, **3**, 100.
KINKAID-SMITH P., *Glomerular lesions — atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy*, Kideny Int., 1975, **8**, S. 81.
KINKAID-SMITH P., *Clinical implications of the reflux in the adult*, în *Advances, basis and clinical nephrology*, Zurukzoglu W. et al. (eds.), Edit. Karger, Basel, 1981, p. 359.
KINKAID-SMITH P., WHITWORTH J. A., *Scleroderma*, în *The kidney. A clinico-pathological study*, Kinkaid-Smith P., Whitworth J. A., (eds.), Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1987, p. 198.
KINKAID-SMITH P., WHITWORTH J. A. *Systemic lupus erythematosus*, în *The kidney. A clinico-pathological study*, 2nd edition, Kinkaid-Smith P., Whitworth J. A. (eds.), Edit. Blackwell, Oxford, 1987, p. 215.
KINGSWOOD J. C., BANKS R. A., TRIBE C. R. et al., *Renal biopsy in the elderly : clinico-pathological correlation in 143 patients*, Clin. Nephrol., 1984, **22**.
KINOSHITA et al., *Hereditary chronic nephritis (Alport) complicated by nephrotic syndrome*, Acta Med. Biol., 1969, **17**, 101.
KINT J. A., *Fabry's disease : alfa galactosidase deficiency*, Science, 1970, **167**, 1268.
KJELISTRAND C. M., SIMMONS R. L., GOETZ F. C., *Renal transplantation in patients with insulin dependent diabetes*, Lancet, 1973, **2**, 4.
KLAHR S., SCHREINER G., ICHIKAWA I., *The progression of renal disease*, N. Engl. J. Med., 1988, **318**, 1657.
KLASSEN J., ELWOOD C., GROSSBERG A. et al., *Evolution of membranous nephropathy into antiglomerular basement membrane glomerulonephritis*, N. Engl. J. Med., 1974, **290**, 1340.
KLEINKNECHT C., LEVY M., PEIX A. et al., *Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children*, J. Pediatr., 1979, **95**, 946.
KLEINKNECHT D., KOURILSKY O., MOREL-MAROGER L. et al., *Dense deposit disease with rapidly progressive renal failure in narcotic addict*, Clin. Nephrol., 1980, **14**, 309.
KLEINKNECHT D., MOREL-MAROGER L., CALLARD P. et al., *Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure*, Arch. Intern. Med., 1980, **140**, 230.
KLINMAN, D. M., *B cells*, în *Steinberg, A. D., moderators, S.L.E.*, Ann. Int. Med., 1991, **115**, 548.
KLOUDA P. T., MANOS J., ACHESON E. J. et al., *Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA DRw3*, Lancet, 1979, **2**, 770.

KNOCHEL J. P., *Hematuria in sickle cell trait. The effect of intravenous administration of distilled water, urinary alkalinization and diuresis*, Arch. Intern. Med., 1969, **123**, 160.
KOBAYASHI O., WADA H., OKAWA K., TAKEYAMA I., *Schönlein-Henoch's syndrome in children*, in Contr. Nephrol., Ueda Y., (ed.), Edit. Karger, Basel, 1977, 4, p. 48.
KOFFLER D., KUNKEL H. G., *Immunologic aspects of renal disease in SLE*, in *Clinical immunology of the kidney*, Zabriskie J. B., et al., (eds.), Edit. John Wiley, New York, 1982, p. 361.
KOHAUT E. C., HILL L., *Atypical nephrotic syndrome in the first year of life*, J. Pediatr., 1977, **90**, 415.
KOHLER P. F., CRONIN R. E., HAMMOND W. S. et al., *Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes*, Ann. Intern. Med., 1974, **81**, 448.
KOLODNY E. H., *Case records of mass*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 106.
KOSKIMIES O., MIR S., RAPOLA J., VILSKA J., *Henoch-Schönlein nephritis : long-term prognosis of unselected patients*, Arch. Dis. Child., 1981, **56**, 482.
KOSTER F. T., BOONPUCKNAVIC V., SUJAHO S. et al., *Renal histopathology in the hemolytic uremic syndrome following schigellosis*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 12.
KOVALCHICK M. T., GUGGENHEIM S. J., SILVERMAN M. H., *The kidney in progressive systemic sclerosis*, Ann. Intern. Med., 1978, **89**, 881.
KRAMER H. J., *Definition and diagnostic criteria of the hepato-renal syndrome*, in *Hepato-renal syndrome*, Bartoli E., Chiandussi L. Ceds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 51.
KRAMER P., SIZOO W., TWISS E. E., *Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease*, Neth. J. Med., 1981, **24**, 114.
KRENSKY A. M., INGELFINGER J. R., GRUPE W. E., ROSEN S., *Hemolytic uremic syndrome and glomerulonephritis complicating childhood nephrosis*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 99.
KROLEWSKI A. S. et al., *The changing natural history of nephropathy in type I diabetes*, Am. J. Med., 1985, **78**, 785.
KRONERUP J. H., *Acute poststreptococcal glomerulonephritis without proteinuria*, Scand. J. Urol. Nephrol., 1973, **7**, 90.
KRUMLOVSKY F. A., DEL GRECO F., HERDSON P. B., LAZĂR P., *Renal disease associated with toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)*, Am. J. Med., 1974, **57**, 817.
KRUPP M. A., *Genito-urinary tract*, in *Current medical diagnosis and treatment*, Krupp M. A., Schroeder S. A., Tierney L. M. (eds.), Edit. Appleton & Lange, Norwalk, 1987, p. 532.
KUHLBACK B., FALCK M. M.,TORNROTH T. et al. PASTERNACK A, *Renal transplantation in amyloidosis*, Acta Med. Scand. 1979, **205**, 169.
KUNIN C. M., *Urinary tract infections and pyelonephritis*, in *Cecil's textbook of medicine*, Beeson P. B., McDermott W., Wyndaarden J. B., (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1979, 15th ed., p. 1409.
KUNIN C. M., *Detection, prevention and management of urinary tract infections*, Edit. Lea & Febiger, New York, 3rd edition, 1979, p. 50.
KURSH E. D., PERSKLY L., *Selective renal arteriography in renal lymphoma*, J. Urol., 1971, **105**, 772.
KURTH R., BREDE H. D., *Das erworbene Immunedefektsyndrom (AIDS)*, Münch. Med. Wschr., 1984, **126**, 1361.
KURTH R. et al., *HTLV-III-Infektionen bei Patienten mit AIDS und Lymphadenopathie-Syndrom*, Münch. Med. Wschr., 1984, **126**, 1363.
KURTZMAN N., *Does acute poststreptococcal geomerulonephritis lead to chronic renal disease*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 794.
KUSHER D. S., ARMSTRONG S. H., DUBIN A. et al., *Acute glomerulonephritis in the adult. Longitudinal, clinical functional and morphologic studies of rates of healing and progression to chronicity*, Medicine, 1961, **40**, 203.
KUSSMAN M. J., GOLDSTEIN H., GLEASON R. E., *The clinical course of diabetic nephropathy*, JAMA, 1976, **236**, 1861.
KUZNETSKY K. A., SCHWARTZ M. M., LOHMAN, LEWIS E. J., *Necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 257.
KYLE R. A., *Multiple myeloma*, Mayo Clin. Proc., 1975, **50**, 29.
KYLE R. A., BAYRD E. D., *Amyloidosis : review of 236 cases*, Medicine, 1975, **54**, 271.
KYLE R. S., WAGONER R. D., HOLLEY K. E., *Primary syndromic amyloidosis. Resolution of the nephrotic syndrome with melphalan and prednisone*, Arch. Intern. Med., 1982, **142**, 1445.
LABERKE H. G., *Pathologie der chronischer Pyelonephritis*, Dialyse Journal, 1983, **4**, 3.
LACHMANN P. J., *Nephrotic syndrome form penicillamine*, Postgrad. Med., J., 1968, **44**, 23.
LAGRUE G., BARIETY J., *Les amyloïdoses*, Ann. Biol. Clin., 1972, **30**, 467.

AGRUE G., ETIEVANT M. E., SYLVESTRE R., HIRBEC C., *Antigène Australie (Ag—HB) et glomerulonephritis*, Nouv. Press. Méd., 1974, **3**, 1870.
LAGRUE G., LAURENT J., BELGHITI D., *Méfois et bienfois des antiinflammatoires non stéroïdiene en nephrologie*, Méd. Hyg., 1988, **46**, 550.
LAGRUE G., LAURENT J., HIRBEC G., *Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA (GN Més. IgA)*, Méd. Hyg., 1983, **41**, 637.
LAGRUE G., LAURENT J., NOIROT C., *La néphrose lipidique est-elle une maladie allergique?*, Rev. Fr. Allergol., 1981, **21**, 13.
LAGRUE G., LAURENT J., NOIROT C., *Néphrose lipidique et pollinose*, Nouv. Presse Méd., 1983, **88**, 151.
LAGRUE G., WIRKIN E., MORETTI J. P. et al., *Étude des IgE sériques dans les glomérulonéphrites*, J. Urol. Néphrol., 1974, **80**, 795.
LAGRUE J., *Affections hépatiques et glomérulonéphrites*, Méd. Hyg., 1979, **37**, 693.
LARKHA S., *Immune complexes*, Clin. Rheum. Dis., 1983, **9**, 199.
LANGE K., AHMED U., KLEINBERGER H., TRESER G., *A hither to unknown streptococcal antigen and its probable relation to acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1976, **5**, 207.
LANGE K., SELIGSON G., CRONIN W., *Evidence of the in situ origin of poststreptococcal glomerulonephritis : glomerular localization of endosteptosin and the clinical significance of the subsequent antibody response*, Clin. Nephrol.,, 1983, **19**, 1.
LANGE K., SELIGSON G., CRONIN W., *Evidence for the in situ origin of poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **22**, 33.
LANHAM J. G., HUGNES G. R. V., *Antimalarial therapy in SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 279.
LARCAN A., RAUBER G., STREIFF F., *Les manifestations rénales de la maladie de Waldenström*, Press. Méd., 1962, **70**, 593.
LAURENT J., PIROTZKY E., HIRBEC G. et al., *Néphrose lipoidique et allergie : Rôle de l'allergène poussière*, Rev. Fr. Allergol., 1981, **21**, 178.
LAVENDER S., BROWN J. M., BERRILL W. T., *Acute renal failure and lithium intoxication*, Post. grad. Med. J., 1973, **49**, 277.
LAWELY T. J. et al., *Defective Fc receptor function associated with HLA-B_8/HLA-DW_8 haplotype*, N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 185.
LAWTON W. T., *The short-term course of renal function in malignant hypertensive with insufficiency*, Clin. Nephrol., 1982, **17**, 277.
LEBON P., BEAUFILS H., NOBLE J. F. et al., *Syndrome néphrotique et hépatite au cours d'une syphilis secondaire*, Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1975, **82**, 354.
LEDINGHAM G. M., *Renal hypertension*, în *Recent advances in renal medicine*, Jones N. F., Peters D. K., (eds.), Edit. Churchill Livingstone Edinburgh, 1982, p. 273.
LEE H. S., KOH H. I., KIM M. J., RHA H. Y., *Henoch-Schönlein nephritis in adults : a clinical and morphological study*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 125.
LEE H. S., MUJALS S. K., KASINATH B. S., *Course of renal pathology in patients with SLE*, Amer. J. Med., 1984, **77**, 612.
LEE J. C., YAMOUCHI H., HOPPER J., *The association of cancer and the nephrotic syndrome*, Ann. Intern. Med., 1966, **64**, 41.
LEE L. A., BIAS W. B., ARNETT F. C., *Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome*, Ann. Intern. Med., 1983, **99**, 592.
LEE R. E., VERNIER R. L., ULSTROM R. A., *The nephrotic syndrome as a complication of perchlorate treatment of thyrotoxicosis*, N. Engl. J. Med., 1961, **264**, 1221.
LEGRAIN M., ROTTEMBOURG J., BENTCHIKOU A. et al., *Dialysis treatment of insulin dependent diabetic patients : ten years experience*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 72.
LEGRAIN M., SUC J.-M. *Abrégé de néphrologie*, Edit. Masson, Paris, 1981, p. 172.
LEHRER R. I., *Neutrophils and host defense*, Ann. Intern. Med., 1988, **109**, 127.
LE ROY E. C., Scleroderma, în *Textbook of Rheumatology*, (Kelly W. N. et al. (eds.), 2nd edition, (Edit.) W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 1183.
LEVIN M., BARRATT T. M., *Haemolitic uremic syndrome*, Arch. Dis. Child., 1984, **59**, 397.
LEVINSKY R. J., BARRATT T. M., *IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura*, Lancet, 1979, **2**, 1100.
LEVY M., *Leprosy*, în *Infectious Diseases*, Heeprich P. (ed.), Edit. Harper & Row, Philadelphia, 1983, p. 311.
LEVY M., *Infection-related proteinuric syndrome*, în *The nephrotic syndrome*, Cameron J. S., Glassock R. J., (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 17, p. 745.
LEVY M., BROYER M., ARSAN A. et al., *Anaphylactoid purpura nephritis in childhood : natural history and immunopathology*, Adv. Nephrol., 1976, **6**, 183.

Bibliografie

LEVY M., CHARPENTIER B. et al., *De novo membranous glomerulonephritis report of 19 cases in 1550 transplant recipients*, Transplant. Proc., 1983, **15**, 1099.

LEVY M., GUBLER M.-C., HABIB R., *Pathology and immunopathology of shunt nephritis in children : report of 10 cases*, în *Proc. 8th Int. Congr. Nephrol.*, Zurkzoglu W., Papadimitrou M., Pyrpasoupulos M. Sion M., Zamboulis C. (eds.), Edit. S. Karger, Basel, 1981, p. 290.

LEVY M., GUESRY P., LOIRAT C. et al., *Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis in children*, Interstitial Nephropathies, 1979, **16**, 132.

LEVY M., KLEINKNECHT C., *Membranous glomerulonephritis and hepatitis B virus infections*, Nephron, 1980, **26**, 259.

LEVY M., KLEINKNECHT C., DROZ D., DRÚEKE T., *Glomerular nephropathies and hepatitis B virus infection*, Adv. Nephrol., 1982, **11**, 341.

LEVY R., HONG R., *The immune nature of subacute bacterial endocarditis nephrotis*, Am. J. Med., 1973, **54**, 645.

LIEBERMAN E., DONNELL G. N., *Recovery of children with acute glomerulonephritis*, Am. J. Dis. Child., 1965, **109**, 308.

LIEN J. W., MATHEW T. H., MEADOWS R., *Acute poststreptococcal glomerulonephritis in adults : a long-term study*, Q. J. Med., **48**, 99.

LIGHTWOOT R. W., *Cryoglobulinemia and other dysproteinemia*, în *Textbook of rheumatology*, Kelly W. N., et al., (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 1337.

LIMAS C., WRIGHT J. R., MAT$UZAKi M., CALKINS E., *Amyloidosis and multiple myeloma. A re-evaluation using a control population*, Am. J. Med., 1973, **54**, 166.

LINDVALL N., *Radiological changes of renal papillary necrosis*, Kidney Int., 1978, **13**, 93.

LINNETT T., APERIA A., BROBERGER O. et al., *Renal function and biopsy changes during the course of Henoch-Schönlein glomerulonephritis*, Acta Pediatr., Scand., 1983, **72**, 97.

LINTON A. L. et al., *Microangiographic haemolitic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension*, Lancet, 1969, **1**, 1277.

LJUNGHALL S., FJELLSTROM R. E., WIBELL L., *Partial lipodistrophy and chronic hypocomplementemic glomerulonephritis*, Acta Med. Scand., 1974, **195**, 493.

LLACH F., PAPPER S., *Renal involvement in dysproteinemias*, în *Therapy of renal disease*, Suky W., Massry S. G., (eds.), Edit. Martinus Nijhoff, Dordrecht, 1983, ch. 23, p. 315.

LOCKSHIN, M. D., *Therapy for Systemic Lupus Erythematosus*. N. Engl. J. Med., 1991, **324**, 189.

LOCKWOOD C. M., PUSSELL B., WILSON C. B., PETERS D. K., *Plasmaexchange in nephritis*, în *Advances in nephrology*, Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., Maxwell M. H., (eds.), Year Book Med., Publ., **8**, New York, 1979, p. 383.

LOPES J. D., MOREIRA A. A. B., CAMPOS R. et al., *Circulating antigens, antibodies and glomerular immune complexes in mice with unisexual Schistosoma mansonii infection*, Rev. Int. Med. Trop., 1981, **23**, 155.

LOSITO A., SUCIARELLI E., MASSI-BENEDETTI F., LATO M., *Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis*, Clin. Nephrol., 1979, **12**, 32.

LOUGHRIDGE L. W., LEWIS M. G., *Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal origin*, Lancet, 1971, **1**, 26.

LUKE R. G., ALLISON M. E., DAVIDSON J. F., DUGRID W. P., *Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis*, Ann. Intern. Med., 1969, **70**, 1211.

LUNDBAEK K., *Diabetic nephropathy*, în *Néphrologie*, (Hamburger J. (ed.) Edit. Flammarion, Paris, 1979, p. 549.

MACHIN S. J., DEFREYN G., CHAMONE D. A. P., VERMYLEN J., *Plasma 6-keto-PGF 1 alfa levels after plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura*, Lancet, 1980, **1**, 661.

MACKEL S. E., *Treatment of vasculitis*, Med. Clin. North Am., 1982, **66**, 941.

MADDISON P. J., *ANA-negative SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 105.

MADDOCK R. K . *Incidence of SLE by age and sex*, JAMA, 1965, **191**, 149.

MAGGIORE Q., BARTOLOMEO F., L'ABBATE A., MISFFARI V., *HBsAg glomerular deposits in glomerulonephritis : fact or antifact?*, Kidney Int., 1981, **19**, 579.

MAGIL B. A., BALLON H. S., RAE A., *Focal proliferative lupus nephritis*, Am. J. Med., 1982, **72**, 620.

MAGIL A. B., *Monocytes and glomerulonephritis associated with remote visceral infection*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 169.

MAHAN J. D., MAURER S. M., SIBLEY R. K., VERNIER R. L., *Congenital nephrotic syndrome : the evolution of medical management and results of renal transplantation*, J. Pediatr., 1984, **105**, 549.

MAHER J. F., RATH C. E., SCHREINER G. E., *Hyperuricemia complicating leukemia. Treatment with allopurinol and dialysis*, Arch. Intern. Med., 1969, **123**, 198.

MAIZEL S. E., SIMMONS R. L., KJELLSTRAND C., FRYD D. S., *Ten years experience in renal transplantation for Fabry disease*, Transplant., Proc., 1981, **13**, 57.
MAKKER S. P., *Tubular vasement membrane antibody-induced interstitial nephritis in systemic lupus erythematosus*, Amer. J. Med., 1980, **69**, 949.
MALDONADO J. E., VELOSA J. E., KYLE R. A. et al., *Fanconi syndrome in adults : a manifestation of a latent form of myeloma*, Am. J. Med., 1975, **58**, 354.
MALECH H. L., GALLIN J. I., *Neutraophils in human diseases*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 687.
MALLAKH R. S., BRYAN R. K. , MASI A. T., *Long-term low-dose glucocorticoid therapy associated with remission of overt renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome*, Am. J. Med., 1985, **79**, 509.
MANN R., NEILSON E. G., *Pathogenesis and treatment of immune-mediated renal disease*, Med. Clin. North. Am., 1985, **69**, 715.
MANDAL A. K., NORDQUIST J. A., RODGERS C. L., *Glomerulopathy and arteriolopathy in congenital nephrotic syndrome*, Human Pathol., 1977, **88**, 344.
MANDALENAKIS N., MENDOZA N., PIRANI C. L., POLLAK V. E., *Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis : a clinical and pathological study based on renal biopsies*, Medicine, 1971, **50**, 319.
MANSFIELD L., TRYGSTAD C., AUJGWO R. et al., *Serum concentrations of IgE, IgG and IgM in childhood renal disease*, J. Allergy Clin. Immunol., 1980, **66**, 227.
MARBLE A., *Current concepts of diabetes*, in *Joslin's diabetes mellitus*, Marble A., White P., Bredley R. F., Krall L. P., (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 11th edition, 1971, p. 11.
MARCANDORO J., SOBEL A., *Syndrome de Goodpasture*, Presse Méd., 1983, **12**, 1483.
MARRINK J., VAN RIJSWIJK M. H., *Amyloidosis*, Martinus Nijhoff Publ., Hague, 1986, p. 196.
MARTINELLI R., PEREIRA L. J., ROCHA H., *The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 229.
MARTINEZ-MALDONADO M., *Hematopoietic diseases*, in *Kidney in systemic disease*, Suki W., Eknoyan A., (eds.), Edit. John Wiley & Sons, 1976, p. 76.
MARTINEZ-MALDONADO M., CARAYALDE G., *Renal involvement in multiple myeloma*, in *The kidney in systemic disease*, Suki W. N., Eknoyan G. (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 2nd edition, 1981, p. 177.
MARTINEZ-MALDONADO M., RAMIREZ-ARILLANO G. A., *Renal involvement in malignant lymphoma. A survey of 49 cases*, J. Urol., 1966, **95**, 485.
MARTINEZ-MALDONADO M., YIUM J., SUKI W. N., EKNOYAN G., *Renal complications in multiple myeloma. Pathophisiology and some aspects of clinical management*, J. Chron. Dis., 1971, **24**, 221.
MARTINI G. A., *Das sogenannte hepatorenale Syndrom*, in *Aktuelle Probleme der klinischen Hepatologie*, Neumayr A., (ed.), Edit. Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, 1975, p. 22.
MARTUL E. V., CUESTA M. G., CHUNG I., *Histopathologic variability of the congenital nephrotic syndrome*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 161.
MARYNIAK R. K., FIRST M. R., WEISS M. A., *Transplant glomerulopathy : evolution of morphologically district changes*, Kidney Int., 1985, **27**, 799.
MASSRY S. G., *Disturbances in renal function and structure and in electrolyte homeostasis in malignancy*, in *Pathophysiology of renal disease*, Ritz E. et al., (eds.), Contrib. Nephrol., Basel, 1980, **23**, p. 75.
MATHEW T. H., *Nephrotic syndrome in patients with transplanted kidney*, in *The nephrotic syndrome*, (Cameron J. S., Glassock R. J., (eds.), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1988, ch. 18, p. 805.
MATHEW T. H., MATHEWS D. C., HOBBS J. B., KINKAID-SMITH P., *Glomerular lesions after renal transplantation*, Am. J. Med., 1975, **59**, 177.
MATHEWS K. P., CARVALLO T., *Immune aspects of renal disease*, JAMA, **248**, 2701.
MATHIEU H., LECLERC F., HABIB R. K. , ROYER P., *Étude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hemolytique et urémique*, Arch. Franç. Pédiatr., 1969, **26**, 369,
MATHIESON, P. W., COBBOLD, S. P., HALE, G., *Monoclonal antibody theirapy in systemic vasculitis*, N. Engl. J. Med., 1990, **323**, 250.
MAYRER A. R., ANDRIOLE V. T., *Urinary tract antiseptics*, Med. Clin. North Am., 1982, **66**, 199.
MĂNESCU N., GEORGESCU L., ROMOȘAN I., VOICULESCU M. M., VOICULESCU M., *Nefropatiile secundare*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1986, p. 200—280.
MĂNESCU N., ROMOȘAN I., KLINDA C., ZOSIN C., *Diabet insipid nefrogen prin tubulonefrită interstițială acută asociată cu acidoză metabolică severă*, Med. Int., 1981, **28**, 475.

McCLUSKEY R. T., *Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis*, în *Tubulo-interstitia nephropathies*, Cotran R. S., (ed.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 121.
McCLUSKEY R. T., BALDWIN D. S., *Natural history of acute glomerulonephritis*, Am. J. Med., 1963, **35**, 213.
McCLUSKEY R. T., BHAN A. K., *Immune complexes and renal diseases*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, **1**, 397.
McCLUSKEY R. T., HALL C. L., COLVIN R. B., *Immune complex mediated diseases*, Hzm. Pathol., 1978, **9**, 71.
McCUNE W. J., GOLBUS J., ZELDES W., *Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus*, N. Engl. J. Med., 1988, **318**, 1423.
McCUNE A., WESTON W. L., LEE L. A., *Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus*, Ann. Intern. Med., 1987, **106**, 518.
McDONALD R., WIGGELINKHUIZEN J., KASCHULA R. O. C., *The nephrotic syndrome in very young infants*, Am. J. Dis. Child., 1971, **122**, 507.
McENERY P. T., McADAMS A. J., WEST C. D., *Membranoproliferative glomerulonephritis : improved survival with alternate day prednisone therapy*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 117.
McINTOSH R. M., GARCIA R., RUBIO L. et al., *Evidence for an autologous immune complex pathogenic mechanism in acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Kidney Int., 1978, **14**, 501.
McKENZIE M. R., FUNDENBERG H. H., *Macroglobulinemia. An analysis of 40 patients*, Blood, 1972, **39**, 874.
McKENZIE S. A., HAYDEN S. K., *Two cases of „shunt nephritis''*, Pediatrics, 1974, **54**, 806.
MEADOW S. R., *Poststreptococcal nephritis — rare disease?*, Arch, Dis. Child., 1975, **50**, 379.
MEADOW S. R., *The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis*, Clin. Nephrol. 1978, **9**, 87.
MEADOW S. R., *Schönlein-Henoch syndrome*, Arch. Dis. Child., 1979, **54**, 822.
MEADOW S., STARSFIELD J. K., *Steroid responsive nephrotic syndrome and allergy*, Arch. Dis. Child., 1981, **56**, 509.
MEADOW S. R., STARSFIELD J. K., SCOTT D. G. et al., *Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy, Immunological studies*, Arch. Dis. Child., 1981, **56**, 517.
MELCION C., MOUGENOT B., RONCO P. et al., *Renal failure in myeloma : relationship with isoelectric point of immunoglobulin light chains*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 138.
MERRILL J. P., *Le syndrome de Goodpasture*, în *Néphrologie*, (Hamburger J., Crosnier J. Grünfeld J. P. (eds.), Edit. Flammarion, Paris, 1980, p. 645.
MERTELSMANN R., WELTE K., *Human Interleukin-2*, Clin. Immun. Allergy, 1984, **4**, 393.
MEZZANO S., DAVARRIA F., ARDILES L., LOPEZ M. I., *Incidence of circulating immune complexes in patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 61.
MICHAEL A. F., DRUMMOND K. N., GOOD R. A., VERNIER R. L., *Acute poststreptococcal glomerulonephritic : immune deposits disease*, J. Clin. Invest., 1966, **45**, 237.
MICHALAK T., KRAWCZYNSKI K., *Vascular lesions in hepatitis B virus infections*, în *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Bartoli E., Chiandussi L., Sherlock S. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 269.
MICHON P., RAUBER G., LARCAN A., STREIFF F., *La rein de la macroglobulinémie de Waldenström*, Presse Méd., 1959, **67**, 1267.
MILLICHAP J. G., KIRMAN B., *Nephrotioxic effects of drugs used in the treatment of petit mal*, Lancet, 1950, **1**, 1074.
MILLINDER D. S., PIERIDES A. M., HOLLEY K. E., *Renal transplantation in Alport's syndrome. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in the allografts*, Mayo Clin. Proc., 1982, **57**, 35.
MIR M. A., DELAMORE I. W., *Hyponatraemia syndrome in acute myeloid leukemia*, Brit. Med. J., 1974, **1**, 52.
MISGELD V., BUNGERT H.-J., HOFER W., *Goodpasture-syndrome : progressive glomerulonephritis— Hemöstasestörungen des Gerinnungesystems. Peritinbedingte alveolare Fibrinopolymerisationschemmung*, Klin. Wschr., 1974, **52**, 1085.
MISSMAHL H. P., *Treatment of amyloidosis*, Dtsch. Med. Wschr., 1969, **94**, 2691.
MITCHELL J., *Congenital syphilis with acute nephritis*, Br. Med. J., 1951, **1**, 36.
MITSURU H., *Persistent glomerular changes after acute glomerulonephritis*, Beitr. Path. Bd., 1972, **147**, 133.
MOGENSEN C. E., *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 356.
MOGENSEN C. E., CHRISTENSEN C. K., *Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients*, N. Engl. J. Med., 1984, **311**, 89.

MOGENSEN C. E., SCHMITZ A., *Pathophysiology of diabetic nephropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus*, în *Nephrology*, Davison A. M. (ed.), Edit. Baillière — Tindall, London, 1988, **II**, p. 729.

MOLINA, R., PROVOST, T. T., ARNETT, F. C., *Primary Sjögren's syndrome in men*. Am. J. Med. 1986, **80**; 23.

MONBALLYU J., ZACHEE P., VERBERCKMOES R., BOOGAERTS M. A., *Transient acute renal failure due to tumor-lysis induces severe phosphate loat in a patient with Burkitt's lymphoma*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 47.

MONGEY, A. B. ŞI HESS, E. V. *Antinuclear antibodies and disease specificity* în "Advances in interval Medicine" vol. 36, sub redacţia Stollerman, G. H., editura Mosby Year Book, 1991.

MONGOMERIE J. Z., *Urinary tract infections*, în *Textbook of nephrology*, (Massry R. J., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1984, ch. 41, p. 668.

MOORTHY A. W., ZIMMERMANN S. W., BURKHOLDER P. M., *Nephrotic syndrome in Hodgkin disease*, Am. J. Med., 1976, **61**, 471.

MOORTHY A. W., ZIMMERMANN S. W., BURKHOLDER P. M., HARRINGTON A., *Association of crescentic glomerulonephritis with membranous glomerulonephropathy*, Clin. Nephrol., 1976, **6**, 319.

MOORTHY A. W., ZIMMERMANN S. W., *Renal disease in the elderly : clinico-pathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients*, Clin. Nephrol., 1980, **14**, 223.

MOORTHY A. W. et al., *Dermatitis herpetiformis and coeliac disease*, J. Am. Med. Ass., 1978, **239**, 19.

MOREL-MAROGER L., BASCH A., DANON F. et al., *Pathology of the kidney in Waldenström macroglobulinemia*, N. Engl. J. Med., 1970, **283**, 123.

MOREL-MAROGER L., BEAUFILS M., RICHET G., *The kidney in dysproteinemias*, în *Néphrologie*, (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., (eds.), Edit. John Wiley and Sons, New York, 1979, p. 719.

MOREL-MAROGER L., SRAER J. D., HERREMAN G., GODEAU, *Kidney in subacute endocarditis*, Arch. path., 1972, **94**, 205.

MOREL-MAROGER L., VEROUST P., *Glomerular lesions in dysproteinemias*, Kidney Int., 1974, **5**, 249.

MORIEARTY P. L., BRITO E., *Elution of renal anti-schistosoma antibodies in human schistosomiasis mansoni*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1977, **26**, 717.

MORITA T., KIMURA K., OHNISHI Y., *Polypoid change of the glomerular basement membrane in patients with congenital heart disease*, Clin. Nephrol., 1985, **24**, 228.

MORIYAMA M., FUKUDA Y., ISHIZAKI M. et al., *Membranous glomerulonephritis associated with active liver cirrhosis with involvent by HBs antigen*, Acta Path. Jap., 1976, **26**, 237.

MORZYCKA M., CRCKER B. P., SIEGLER H. F., TISHER C. C., *Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts*, Am. J. Med., 1982, **72**, 588.

MORZYCKA M., SLUSARCZYK J., *Kidney glomerular pathology in various forms of acute and chronic hepatitis*, Arch. Pathol. Lab. Med., 1979, **103**, 38.

MOSQUERA J., RODRIGUEZ-ITURBE B., *Extracellular neuraminidase production of streptococci associated with acute nephritis*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 21.

MOSQUERA J. A., RODRIQUEZ-ITURBE B., *Glomerular binding sites for peanut agglutinin in acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 227.

MOSS S. W., GARY N. E., EISINGER R. P., *Nephritis associated with infected cerebrospinal fluid shunt*, Am. J. Med., 1977, **63**, 318.

MOTA-HERNANDEZ F., BRISENO-MONDRAGON E., CORDILLO-PANIAGUA G., *Glomerular lesions and final outcome in children with glomerulonephritis of acute onset*, Nephron, 1976, **16**, 272.

MOUTSOPOULOS H. M., BALOW J. E., LAWLEY T. J., *Immune complexes glomerulonephritis in sicca syndrome*, Amer. J. Med., 1978, **64**, 955.

MROCZEK W. J., DAVISON M., GAVRILAVIC L., FINNERTY F. A., *The value of aggressive therapy in the hypertensive patients with azotemia*, Circulation, 1969, **40**, 893.

MULLER W., ROOS R. *Rheumatische Erkrankungen*, în *Innere Medizin*, Kühe H. A., Schirmeister J., (eds.), Springer Verlag, Berlin, 1982, p. 439.

MUSTARD J. F., PACKHAM M. A., *Olatelets and diabetes mellitus*, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 1345.

MYERS T. J., WAKEN C. J., BALL E. D., TREMONT S. J., *Thrombotic thrombocytopenic purpura : combinated treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents*, Ann. Intern. Med., 1980, **92**, 149.

NAGY J., BAJTAI G., BRASCH H. et al., *The role of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1979, **12**, 109.

NAKAMOTO Y., KAMANAKA S., AKIHAMA T.. et al., *Renal involvement patterns of amyloid nephripathy : a comparison with diabetic nephropathy*, Clin. Nephrol., 1984, **22**, 188.
NAKAMOTO Y., TAKAZAKURA E., HAYAKAWA H. et al., *Intrarenal microanevrismus in diabetic nephropathy*, Lab. Invest., 1980, **42**, 433.
NANRA R. S., *Renal effects of antipyretic analgesics*, Proc. Symp. : Antipyretic analgesic therapy. Current worldwide status, Am. J. Med. Nov., 1983, **14**, 70.
NASH T. E., PRESCOTT B., NEVA F. A., *The characteristics of a circulating antigen in schistosomiasis*, J. Immunol., 1974, **112**, 1500.
NAUGHTON J., *The kidney in multiple myeloma*, Weakly Staff Conference. Univ. California, San Francisco, West J. Med., 1978, **129**, 41.
NEILD G. H., GARTNER H. V., BOHLE A., *Penicillamine induced membranous glomerulonephritis*, Scand. J. Rheumatol., 1979, **28**, 79.
NICKEL A. E., STEIN J. H., *Renal blood flow*, in *Nephrology*, Stein, J. H., (ed.), Edit. Grune & Stratton, New York, 1981, p. 18.
NICOLICIOIU M., ROMOȘAN I., NICOLICIOIU P. et al. *Sindromul hemolitic uremic postpartum. Observații asupra unui caz*, Timișoara Med., 1984, **29**, 65.
NICOLICIOIU M., ROMOȘAN I., MĂNESCU M. et al., GOLEA C., *Insuficiența renală prin leptospiroză*, Med. Int. (Buc.), 1982, **24**, 545.
NICOLLE L. E., BARDING G. K. M., PIETCKASAITIS J., RONALD A. R., *The association of urinary tract infections with sexual intercourse*, J. Infect. Dis., 1982, **146**, 579.
NISSILÄ M., ISOMÄKI H., JALAVA S., *Reversible renal side effects of intra-articular osmic acid injection*, Scand. J. Rheumatol., 1978, **7**, 79.
NIVED O., STURFELD G., WESTLING H., WHITE T., *Is serum creatinine concentration a reliable index of renal function in rheumatic disease?* Erit. Med. J., 1983, **286**, 684.
NOËL L. H., ZINGRAFF J., BARDIN T. et al., *Tissue distribution of dialysis amyloidosis*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 175.
NOCHY D., DRUET P., *Les glomérulopathies au cours des maladies hépatiques*, Nouv. Presse Méd., 1979, **8**, 1595.
NOCHY D., HINGLAIS N., JAQUOT C. et al., *De novo focal glomerular sclerosis in preeclampsia*, Clin. Nephrol., 1986, **25**, 116.
NOSSAL G. J. V., *The basic components of the immune system*, N. Engl. J. Med., 1987, **316**, 1320.
NYBERG G., LARSSON O., WESTBERG N. G., et al., *A platelet aggregation inhibitor-triclopidine in diabetic nephropathy : a randomized double blind study*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 184.
NYULASSY S. et al., *The HLA system in glomerulonephritis*, Clin. Immunol. Immunopathol., 1977, **7**, 319.
OEHLING A., *Nahrungsmittelallergene — Nahrungsmittelallergie*, in *Allergologie*, Filipp G, (ed.), Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing, 1980, p. 122.
OGAWA H., SAITO A., HIRABAYASHI N., HARA K., *Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 199.
OGG C. S., CAMERON J. S., WILLIAMS D. G., TURNER D. R., *Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney*, Clin. Nephrol., 1981, **15**, 9.
OLSEN C. A., MOZEN J. D., LA FERTE R. O., *Pulmonary cancer metastatic to the kidney. A common renal neoplasma*, J. Urol. (Baltimore), 1971, **105**, 492.
OLSEN S., BOHMAN S.- O., POSBORG-PETERSON V., *Ultrastructure of glomerular basement membrane in long-term renal allografts with transplant glomerular disease*, Lab. Invest., 1974, **30**, 176.
OLSON J. L., DE URDANETA A. G., HEPTINSTALL R. H., *Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration*, Lab. Invest., 1985, **52**, 387.
O'MALLEY B. C., WARD J. D., TIMPERLEY W. R. et al., *Platelet abnormalities in diabetic peripheral neuropathy*, Lancet, 1975, **2**, 1274.
OMATA M., ASHCAVA M., CHOONG-TSEK L., PETERS R. L., *Hepatocellular carcinoma in the U.S.A., etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens*, Gastroenterology, 1979, **76**, 279.
OMVIK P., TARAZI R. C., BRAVO E. L., *Regulation of sodium balance in hypertension*, Hypertension, 1980, **2**, 515.
ONOYAMA K., KUMAGAI H., FUJISHIMA M., *Hemodynamic and volume changes ultrafiltration in refractary edema of diabetic nephrotic syndrome with sever renal insufficiency*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 21.
OOI B. S., PESCE A. J., POLLAK V. E., MANDALENAKIS N., *Multiple myeloma with massive proteinuria and terminal renal failure*, Am. J. Med., 1972, **52**, 538.
OPITZ J. M., STILES F. C., WISE D. et al., *The genetics of Fabry's Disease and its likage with the Xg locus*, Am. J. Human Genet., 1965, **17**, 325.

O'REGAN S., CHESNEY R. W., KAPLAN B. S., DRUMMOND K. N., *Red cell membrane phospholipid abnormalities in the hemolytic uremic syndrome*, Clin. Nephrol., 1980, **13**,14.
O'REGAN S., MAKKER S. P., *Shunt nephritis : demonstration of antigen in glomeruli*, Am. J. Med. Sci., 1979, **278**, 161.
ORJAVIK O., BRODWALL E. K., OGSTESE B. et al., *A renal biopsy study with light and immunofluorescence microscopy in rheumatoid arthritis*, Acta Med. Scand., 1981, **645**, 9.
OSNBORN J., *Cytomegalovirus : pathogenicity, immunology and vaccine*, J. Onfect. Dis., 1981, **143**, 681.
OSSERMAN E. F., LAELOR D. P., *Serum and urinary lysosime (muramidase) in monocytic and monomielocytic leukemia*, J. Exp. Med., 1966, **124**, 921.
OSTERBY R., *Early phases in the development of diabetic glomerulopathy*, Acta Med. Scand., 1975, **574**, 14.
OTT B. R., WIBBEY P., RYTER R. J., TREBBIN W. M., *Treatment of schistosloma-induced glomerulonephritis. A case report and review of the literature*, Arch. Intern. Med., 1983, **143**, 1477.
OZAWA T., LEVISHOHN P., ORSINI E., McINTOSH R. M., *Acute immune complex disease associated with hepatitis*, Arch. Path., 1976, **100**, 484.
OZAWA T., PLUSS R., LACKER J. et al., *Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy*, Quart. J. Med., 1975, **44**, 563.
PALLER M. S., MOORE W. S., TAN E., *Anticytoplasmatic antibodies in antinuclear antibody-negative lupus erythomatosus*, Am. J. Med., 1983, **75**, 529.
PALOMEQUE A., CALVO M., ESTERA N. et al., *Sindrome nefrotico del lactante por escleronis mesangial difusa*, An. Esp. Pediatr., 1979, **12**, 169.
PAPE F.J. et al., *Glomerulonephritis in dermatitis herpetiformis*, Acta Med. Scand., 1978, **203**, 445.
PAPPER S., *Renal failure in cirrhosis*, in *The kidney in liver disease*, Epstein M., (ed.), Edit. Elsevier North Holland, New York, 1978, p. 103.
PAPPER S., *Hepatorenal syndrome*, Contr. Nephrol., Edit. Karger, Basel, 1980, **23**, p. 55.
PAPPER S., *Diabetic nephropathy*, in *Textbook of nephrology*, (Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, p. 6146.
PAPPER S., VAAMONDE C. A., *Nephrosclerosis*, in *Diseases of the kidney*, Strauss M. B., Welt L. G. (eds.), Edit. Little Brown Co., Boston, 1971, p. 735.
PAPPER S., VAAMONDE C. A., *The kidney in liver diasease*, in *Disease of the kidney*, Strauss M. B., Welt L. G., (eds.), Edit. Little Brown Co., Boston, 1971, **2**, p. 1139.
PARDO V., STRAUSS J., KRAMER H. et al., *Nephropathy associated with sickle cell anemia : an autologous immune complex nephritis*, Am. J. Med., 1975, **59**, 650.
PARFREY P. S., FARGE D., CLARKE FORBES R. D. et al., *Chronic hepatitis and end-stage renal disease : comparison of HBsAg-negative and HBsAg-positive patients*, Kidney Int., 1985, **28**, 959.
PARIS T. M., KIMBERLY R. P., INMAN R. D., *Reticuloendothelial system Fc receptor function in SLE : difference between renal and non-renal subsets*, Arthr. Rheum., 1981, **24**, S 58.
PARKER CH. W., *Mediators : release and function*, in *Fundamental immunology*, Paul W. E. (ed.), Raven Press, New York, 1984, p. 677.
PARSONS V., WATKINS P. J., *Diabetes and the kidney*, in *Renal disease*, Black D., Jones N. F., (eds.), Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1979, p. 687.
PARVING JH. H., JENSEN H. A. E., MOGENGEN C. E., EVRIN P. E., *Increased urinary albumin-excretion rate in benign esential hypertension*, Lancet, 1974, **1**, 1190.
PASQUALI S., ZUCCHELLI P., CASANOVA S. et al., *Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 222.
PASTERNACK A., TONROTH T., LINDER E., *Evidence of both glomerular basement membrane and immune complex mediated pathogenesis in the initial phase of Goodpasture's syndrome*, Clin. Nephrol., 1978, **9**, 77.
PASTERNACK A., WEGELIUS P., MÄKISARA P., *Renal biopsy in rheumatoid arthritis*, Acta Med. Scand., 1967, **182**, 591.
PATEL R., PATEL D. R., NAJERA D., *T lymphocyte subsets and antilymphocyte antibodies in lupus nephritis*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 83.
PAULS A., SCHAEFER K., *The haemolytic-uraemic syndrome*, in *Pathophysiology of renal disease*, Ritz E. et al., (eds.), Contrib. Nephrol., Edit. Karger, Basel, 1980, **23**, p. 220.
PAUȘESCU E., LAKI D., POPESCU M. V., CHIPER-STANCU D., *Allergic nephritis prevention by prostaglandins E_2 and F_2*. Clin. Nephrol., 1984, **21**, 169.
PEETERS W., MUSSCHE M., BEGAUS I., RINGOIR S., *Shunt nephritis*, Clin. Nephrol., 1978, **9**, 122.
PEPYS M. B., *Amyloidosis : aspects of structure, pathogenesis and management*, in *Nephrology*, Davidson A. M., (ed.), Edit. Baillière-Tindall, London, 1988, **II**, p. 961.

PERLMAN L. V. et al., *Poststreptococcal glomerulonephritis : a ten year follow-up of an epidemic*, JAMA, 1965, **194**, 63.
PERLMAN L. V., HERDMAN R. C., KLEINMAN H., VERNIER R. L., *Poststreptococcal glomerulonephritis : a ten year follow-up fo an epidemic*, JAMA, 1965, **194**, 175.
PETER G., SMITH A., *Group A streptococcal infections of the skin and pharynx*. N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 311.
PETERS D. K., WILLIAMS D. G., CHARLES-WORTH J. A., et al., *Mesangiocapillary nephritis, partial lipodistrophy and hypocomplementemia*, Lancet, 1973, **2**, 535.
PETERSON P. K., BALFOUR H. M., FRYD D. S. et al., *Fever in renal transplant recipients : causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital*, Am. J. Med., 1981, **71**, 345.
PHILIPPART M., FRANKLIN S. S., GORDON A., *Reversal of an inborn sphingolipidosis (Fabri's disease) by kidney transplantation*, Ann. Int. Med., 1972, **77**, 195.
PICKERING G., *Reversibility of malignant hypertension*, Lancet, 1971, **1**, 413.
PIEL C. F., PHIBBS R. H., *The hemolytic-uremic syndrome*, Pediatr. Clin. North Am., 1966, **13**, 295.
PIGUET H., BORG J. Y., MONCONDUIT M., BIZET M., *Myélome : signes diagnostic, traitment*, Rev. Prat., 1979, **29**, 333.
PIRANI C. L., POLLACK V. E., LANNIGAN R., FOLLI G., *The renal glomerular lesions of eclampsia : electron microscopic studies*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1963, **67**, 1047.
PIRANI C. L., SALINAS-MADRIGAL L., *Evaluation of percutaneous renal biopsy*, Pathol. Ann., 1968, **3**, 241.
PIRANI C. L., SILVA F. G., APPEL C. B., *Tubulo-interstitial disease in multiple myeloma and other nonrenal neoplasis*, in *Tubulointerstitial nephropathies*, Contran S. R. (ed.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 287.
PISCIOTTA A. V., GARTHWAITE T., DARIN J., ASTER R. H., *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura by exchange transfusion*, Am. J. Hematol., 1977, **3**, 73.
PLACOUX J. B., GAULME J., DEMEOQU F. et al., *Glomerulonéphrites extra-membraneuses au cours d'une syphilis congénitale*, Archs. Fr. Pediatr., 1979, **36**, 691.
PLAGER J., STUTZMAN L., *Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin disease*, Amer. J. Med., 1973, **8**, 255.
PLATT J. L., LE BIEN T. W., MICHAEL A. F., *Intesrstitial monnonuclear cell population in renal graft rejection. Identification by monoclonal antibodies in tissue sections*, J. Exp. Med., 1982, **155**, 17.
POHL, M. A., LAN, S. P., BERL, T., *Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppresed petients with severe lupus nephritis*. Ann. Int Med., 1991, 114, 924.
POLLA B., PIRSON Y., COSYNS J. P., VAN YPERSELLE DE STRIHOB, *Toxic anti-GBM glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 45.
POLLACK V. E., PIRANI C. L., *The kidney in SLE*, in *Dubois' Lupus erythematosus*, Wallace, D. J., Dubois E. L. (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 105.
POLLACK V. E., PIRANI C. L., STECK I. E., KARK R. M., *The kidney in rheumatoid arthritis : studies by renal biopsy*, Arthr. Rheum., 1962, **5**, 1.
POLLNER P., *Nephrotic syndrome associated with congenital syphilis*, J. Am. Med. Ass., 1966, **198**, 263.
PORTER E. et al., *Clinical healing two to six years after poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 767.
PORTER G. A., BENNETT W. H., *Toxic nephropathies*, in *The kidney*, Berenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2045.
PORTWICH F., *Nephrotisches syndrom bei Periarterütus nodosa*, Wschr. Klin. Praxis., 1965, **60**, 1817.
POWELL E. D. U., FIELD R. A., *Diabetic retinotaphy and rheumatoid arthritis*, Lancet, 1964, **2**, 17.
POZZI O., PASQUALI S., DONINI V. et al., *Prognostic factors in multiple myeloma : a review of 50 cases. Report of the italian renal immunopathology group*, Clin. Nephrol., 1987, **281**, 1.
PROSKEY A. J., WEATHERBE L., EASTERLING R. et al., *Goodpasture's syndrome : a report of five cases and a therapeutical review of the literature*, Am. J. Med., 1970, **48**, 162.
PRUZANSKI W., *Clinical manifestation of multiple myeloma. Relation to class and type of M-component*, Canad. Med. Assoc. J., 1976, **114**, 896.
QUAAS L., WILHELM CH., KLOSA W. et al., Urinary protein patterns and EPH-gestosis, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 107.
QUADRACCI L. J., STRIKER G. E., *Glomerulonephritis due to other infections*, in *Textbook of nephrology*, (Massry S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, **1**, ch. 39, p. 619.

QUAZI Q. H., SHUTTA E. J., *Haemolitic uraemic syndrome*, Archs. Dis. Childh. 1977, **52**, 337.
QUEIROZ F. P., BRITO E., MARTTNELLI R., ROCHA H., *Nephrotic syndrome in patients with schistosoma mansoni infection*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1973, **22**, 622.
QUELLHORST E., KNUTTEL H., *Dialysebehandlung der fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie*, Munch. Med. Wschr., 1977, **119**, 509.
RAIJ L., KEANE W. F., *Glomerular mesangium : its function and relationship to angiotensin II*, Am. J. Med., 1985, **79**, 24.
RAMIREZ G., LAMBERT R., BLOOMER H. A., *Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis*, Nephron, 1981, **29**, 124.
RAO K. V., CROSSEN J. T., KEANE W. F., SHAPIRO F. L., *The spectrum of immune complex glomerulonephritis in rheumatoid arthritis*, Kidney Int., 1979, **16**, 936.
RAO T. K. S., FILIPPONE E. J., NICSTRI A. D. et al., *Associated focal and segmental glomerulonephritis in the acquired immunodeficiency syndrome*, N. Engl. J. Med., 1984, **310**, 669.
RAPPAPORT H., THOMAS L. B., *Mycosis fungoides : the pathology of mycosis fungoides involvement*, Cancer, 1974, **34**, 118.
RASENACK U., WUNSCH P. H., *Klinik und Morphologie der akuten renal Hypertonie bei Panarteriitis nodosa*, Med. Klin., 1974, **69**, 1839.
RASKIN P., *Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy*, Metabolism, 1978, **27**, 235.
REES A. J., PETERS D. K., COMSTON D. A. S., BATCHELOR J. R., *Strong association between HLA-DRw2 and antibody-mediated Goodpasture's syndrome*, Lancet, 1978, **1**, 966.
REEVES W. G., CAMERON J. S., JOHNSON S. et al., *Seasonal nephrotic syndrome*, Clin. Allergy, 1975, **5**, 121.
REISMAN R. E., *Aspects cliniques de l'allergie aux piqûres d'insectes*, Rev. Franc. d'Allergol. Immunol. Clin., 1983, **23**, 53.
RELLER R. B., *The patient with urinary tract infection*, in *Manual of Nephorology*, Schrier R. W., (ed.), Edit. Little Brown and Co., Boston, 2nd edition, 1985, p. 97.
REMUZZI G., MISIANI R., MARCHESI D. et al., *Treatment of the hemolytic uremic syndrome with plasma*, Clin. Nephrol., 1979, **12**, 279.
RICHARDS W., OLSON D., CHURCH J., *Improvement of idiopathic nephrotic syndrome following allergy*, Ther. Ann. Allergy, 1977, **39**, 332.
RICHARDSON W. P., COLVIN R. B., CHERSEMAN S. H. et al., *Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts*, N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 57.
RICHMAN A. V., MASCO H. L., RIFKIN S. I., ACHARYA M. K., *Minimal change disease and the nephrotic syndrome associated with lithium therapy*, Ann. Intern. Med., 1980, **92**, 70.
RICHMOND J., SHERMAN R. S., DIAMOND H. D., CRAVER L. F., *Renal lesions associated with malignant lymphomas*, Am. J. Med., 1962, **32**, 184.
RIGGS S. A., EKNOYAN G., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J., (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, **1**, ch. 42, p. 6121.
RING-LARSEN H., *Diagnostic criteria and therapeutic aspects of the hepato-renal syndrome*, in *Hepato-renal syndrome*, (Bartoli E., Chiandussi L. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 21.
RIZZUTO V. J., MAZZARA J. T., GRACE W. J., *Pheochromacytoma with nephrotic syndrome*, Am. J. Cardiol., 1965, **16**, 432.
ROACH H., CRUZ T. BRITO E., SUSIN M., *Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1976, **25**, 108.
ROBERTSON J. I. S., *The role of renin-angiotensin system in hypertension*, Smin. Nephrol., 1988, **8**, 120.
ROBSON J. S., MARTINA M., RUCKLEY V. A., MacDONALD M. K., *Irreversible postpartum renal failure*, Q. J. Med., 1968, **137**, 423.
ROCCO V. K., HURD E. R., *Scleroderma and scleroderma-like disorders*, Semin. Arthr. Rheum., 1986, **16**, 22.
ROCHA E., BRITO E., *Postparasitic glomerulonephritis*, in *Clinical immunology of the kidney*, Zabriskie D., (ed.), New York, Edit. John Wiley, 1982, p. 480.
RODRIGUEZ-ITURBE B., *Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis*, Kidney Int., **25**, 129.
RODRIGUEZ-ITURBE B., CARR R. J., GARCIA R. et al., *Circulating immune complexes and serum immunoglobulins in acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1980, **13**, 1.
RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R., RUBIO L. et al., *Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo : evidence for progression to chronicity*, Clin. Nephrol., 1976, **5**, 197.
RODRIGUEZ-INTURE B., KATIYAR V. N., COELLO J., *Neuraminidase activity and free sialic acid levels in the serum of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis*, N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 1506.

ROHWEDDER H. J., VOLZKE E., *Nephrotic syndrome after smallpox vaccination*, Arch. Kinderheilk., 1963, **53**, 168.
ROMEN W., *Zur Morphologie und Pathogenese der diabetischen glomerulosklerose*, Klin. Wschr., 1980, **58**, 1013.
ROMOȘAN I., *Nefropatia toxic-medicamentoasă*, Viața Medicală, 1984, **31**, 197.
ROMOȘAN I., BARBU N., MATEESCU O., VOICULESCU M. et al., *Aspecte de imunopatologie renală în boala cronică de ficat*, Viața Medicală, 1984, **31**, 127.
ROMOȘAN I., GEORGESCU L., MĂNESCU N., ZOSIN C., *Leziunile histologice în hipertensiunea arterială gravidică*, Timișoara Med., 1982, **27**, 36.
ROMOȘAN I., MANESCU N., *Rinichiul în diabetul zaharat*, în *Nefropatiile secundare*, Mănescu N., Georgescu L., Romoșan I., Voiculescu M., Voiculescu M. M. (eds.), Edit. Academiei R.S.R., București, 1986, p. 21.
ROMOȘAN I., MĂNESCU N., GEORGESCU L., BĂCANU G., *Glomeruloscleroza diabetică : studiu anatomo-clinic privind 47 de cazuri*, Med. Int., 1982, **34**, 469.
ROMOȘAN I., MĂNESCU N., GEORGESCU L., ZOSIN C., *Amiloidoza renală. Studiu anatomo-clinic*, Timișoara Med., 1981, **24**, 17.
ROMOȘAN I., NICOLICIOIU M., MĂNESCU N. et al., *Aspecte particulare ale nefropatiilor la vîrstnici*, Med. Int., 1984, **36**, 457.
ROMOȘAN I. și colab., *Riscul renal al vaccinărilor*, Viața Medicală, 1984, **31**, 96.
ROMOȘAN I. și colab., *Studiu retrospectiv al consecințelor biopsiei renale asupra atitudinii clinico-terapeutice în bolile renale*, Viața Medicală, 1988, **35**, 71.
RONALD A. R., *Current concepts in the management of urinary tract infections in adults*, Med. Clin. North. Amer., 1984, **68**, 335.
ROSENBERG H. G., DONOSO P. L., VIAL S. U. et al., *Clinical and morphological racovery between two episodes of acute glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 350.
ROSENTHAL M., *Das Sharp Syndrom („mixed connective disease")*, Schweiz., Med. Wschr., 1976, **106**, 129.
ROSSI J. P., DUBOIS A., BRUNEL M. et al., *Manifestations rénales de la maladie de Hodgkin*, Sem. Hôp., Paris, 1982, **58**, 1471.
ROTHFIELD N. F., *Renal disease*, în *Clinical management of SLE*, Schur P. H. (ed.), Edit. Grune & Stratton, New York, 1983, p. 137.
ROTMENSCH H. H., VLASSES P. H., FERGUSON R. K., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*, Med. Clin. North Amer., 1988, **72**, 399.
ROUTLEDGE R. C., HANN I. M., MORRIS J. P. H., *Hodgkin's disease complicated by nephrotic syndrome*, Cancer, 1976, **38**, 1735.
ROW P. G., CAMERON J. S., TURNER D. R., et al., *Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia*, Quart. J. Med., 1975, **44**, 207.
ROYER H. D., REINHERZ E. L., *T Lymphocytes : ontogeny, function, and relevance to clinical disorders*, N. Engl. J. Med., 1987, **317**, 1136.
ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M., *Néphrologie pédiatrique*, Edit. Flammarion, Paris, 1973, p. 301.
ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., *Nephrologie in Kindesalter*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, p. 39—53.
RUBENSTEIN J., EMANCIPATOR S. N., KATZ L. A. et al., *Amyloid protein-related renal amyloidosis in drug abusers*, Kidney Int., 1982, **21**, 212.
RUBIN R. H., *Infections of the urinary tract*. în *American Textbook of medicine*, Rubinstein E., Federman D. D. (eds.), Edit. Scientific American, New York, 1982, ch. 23, p. 203.
RUDMAN D., DEL RIO A., AKGUN S., FRUNIN E., *Proteins and peptides in the urine of patients with advanced neoplastic disease*, Amer. J. Med., 1969, **49**, 174.
RYNES R. I., *Inherited complement deficiency states and SLE*, Clin. Rheum. Dis., 1982, **8**, 29.
RYTAND D. A., *Onset of the nephrotic syndrome during a reaction to bee sting*, Stanford Med. Bull., 1955, **13**, 224.
RYTAND D. A., COX A., *Polycyclic nephrotic syndrome*, Am. J. Med., 1957, **22**, 297.
SALAMON M. I., GALLO G., POON T. P. et al., *The kidney in rheumatoid arthritis. A study based on renal biopsies*, Nephron, 1974, **12**, 297.
SAMUELS B., LEE J. C., ENGLEMAN E. P., HOPPER J., *Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis : relationship to gold therapy*, Medicine, 1977, **57**, 319.
SAMUELSSON B., DAHLEN S. E., LINDREN J. A., *Leukotrienes and lipoxins : structures, biosynthesis and biological effects*, Science, 1987, **237**, 1171.
SANCHEZ-BAYLE M., ECIJA J. L., ESTERA R. et al., *Incidence of glomerulonephritis in syphilis*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 27.
SANDBER D. H. et al., *Severe steroid-responsive nephrosis associated with hypersensitivity*, Lancet, 977, **1**, 388.

SANDLER, D. R., BURR, R. şi WEINBERG, C. R., *Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease.* Ann. Int. Med., 1991, **115**, 165.
SANJAD S., TOLAYMAT A., WHITWORTH J., LEVIS S., *Acute glomerulonephritis in children : a review of 153 cases,* South Med. J., 1977, **70**, 1202.
SCARPIONI L., *Albuminuria e diabete,* La ricerca, 1981, **11**, suppl. 2, p. 5.
SCHACHT R. G., GALLO G. R., GLUCK M. C. et al., *Irreversible disease following acute post-streptococcal glomerulonephritis in children,* J. Chronic Dis., 1979, **32**, 515.
SCHARZE F. W., *Patho-anatomical features of the kidney in myelomonocytic and chronic lymphocytic leukemia.* Virchows Arch. Pathol. Anat., 1975, **368**, 243.
SCHEINMAN J., MICHAEL A., *The antigenic hepatogeneity of the human glomerular capillary filter,* Proc. 8th Int. Congr. Nephrol., Athens, 1981, p. 917—924.
SCHERWOOD L. M., O'RIORDAN J. L. H., AURBACH G. D., POTTS J. T. Jr., *Production of parathyroid hormone by nonparathyroid tumor,* J. Clin. Endocrinol., 1967, **27**, 140.
SCHIFFER M., MICHAEL A., KIM Y., FISH A., *Distribution of glomerular basement membrane antigens in diseased human kidney,* Lab. Invest., 1981, **44**, 234.
SCHIFFERLI J. A., YIN C. N., PETERS D. K., *The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes,* N. Engl. J. Med., 1985, **313**, 488.
SCHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology,* Edit. Karger, Basel, 1980, p. 46.
SCHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology,* Edit. Karger, Basel, 1986, 2nd edition, p. 99.
SCHMID F. R., COOPER N. S., ZIFF M., McEWEN C., *Arteritis in rheumatoid arthritis,* Amer. J. Med., 1961, **30**, 56.
SCHNALL C., WIENER J. S., *Nephrosis occurring during tolbutamide administration,* JAMA, 1958, **167**, 214.
SCHNELLER M., BRAGA S. E., MOSER H. et al., *Congenital nephrotic syndrome : clinico-pathological heterogenity and prenatal diagnosis,* Clin. Nephrol., 1983, **19**, 243.
SCHOEMBAUM S. C., GARDNER P., SHILLITO J., *Infections of cerebro-spinal fluid shunts : epidemiology, clinical manifestation and therapy,* J. Infect. Dis., 1975, **131**, 543.
SCHOENFELD M. R., EDDIS J. T., *Trichinosis and glomerulonephritis,* Arch. Path. (Chicago), 1967, **84**, 625.
SCHOU M., BAASTRUP P. C., COOL P. et al., *Pharmacological and clinical problems of lithium prophilaxis,* Br. Psychiat., 1970, **116**, 615.
SCHREIBER R. D., MÜLLER-EBERHARD H. J., *Complement and renal disease,* in *Clinical immunology of the kidney,* Zabriskie J.B. (ed.), Edit. John Wiley, New York, 1982, p. 77.
SCHREINER G. F., *The nephrotic syndrome,* in *Straus and Welt's diseases of the kidney,* Edit. Little Brown and Co., Boston, 1963, p. 335.
SCHREINER G. F., *Cell-mediated immunity in renal diseases,* in *Text-book of nephrology,* Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams, & Wilkins, Baltimore, 1983, p. 528.
SCHROEDER J. O., EULER H. H., LÖFFLER H., *Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe lupus erythematosus,* Ann. Intern. Med., 1987, **107**, 344.
SCHUBERT G. E., VEIGEL J., LENNERT K., *Structure and function of the kidney in multiple myeloma,* Virchow. Arch., 1972, **355**, 135.
SCHUR P. H., *General symptomatology,* in *The clinical management of SLE,* (Schur P. H. (ed.), Edit. Grune & Stratton, New York, 1983, p. 9.
SCHUR P. H., *Complement and immune complexes in systemic lupus erythematosus,* in *Dubois' Lupus erythematosus,* Wallace D. J., Dubois E. L., (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 185.
SCHWARTZ M. M., ROBERTS J. L., LEWIS E. J., *Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus,* Hum. Pathol., 1983, **14**, 158.
SCOTT D. G. I., BACON P. A., *Intravenous cyclophosphamide plus mepthylprednisolone in the treatment of systemic rheumatoid vasculitis,* Am. J. Med., 1984, **76**, 377.
SCOTT D. G. I., BACON P. A., ALLEN C. et al., *IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis : comparative and serial studies during cytotoxic therapy,* Clin. Exp. Immunol., 1981, **43**, 54.
SCOTT D. G. I., BACON P. A., TRIVE C. R., *Systemic rheumatoid vasculitis. A clinical and laboratory of 15 cases,* Medicine, 1981, **60**, 288.
SCOTT R. B., *Leukemia,* Lancet, 1957, **1**, 1162 .
SCRIBNER B. H., *The problem of end-stage diabetic nephropathy : discussion,* Kidney Int., 1978, **10**, suppl., S-21.
SCRIFVARS B., *Hypothesis for the pathogenesis of sodium auro-thiomalate (Myocrisin R) induced immune complex nephritis,* Scand. J. Rheumatol., 1979, **8**, 113.

SEGGIE J. L., ADU D., *Nephrotic syndrome in the topics*, în *The nephrotic syndrome*, Cameron, J.S., Glassock R. J., (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 15, p. 653.
SEIBOLD, J. R., *Scleroderma*, în *Textbook of Rheumatology*, sub redacţia KELLEY, W. N., ep. 70, pag. 1215, Ed. Saunders, 1989.
SEGONDS A., LOURADOUR N., SUC J. M., ORFILA C., *Postpartum hemolytic uremic syndrome : a study of three cases with a review of the literature*, Clin. Nephrol., 1979, **12**, 229.
SELLARS L., SIAMOPOULOS, WILKINSON R. et al., *Renal biopsy appearances in rheumatoid disease*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 114.
SENALDI G., VERGANI D., WHIRTER A. M., *Complement activation in progressive systemic sclerosis*, Lancet, 1988, 1143.
SENEKJIAN H. O., STINCBAUGH B. J., MATTIOLI C. A., SUKI W. N., *Irreversible renal failure following vesico-ureteral reflux*, JAMA, 1979, **241**, 160.
SENIOR B., GILLIS S. S., *The syndromes of total ad partial lipodistrophy*, Pediatrics, 1964, **33**, 593.
SHALHOUB R. J., *Pathogenesis of lipoid nephrosis : a disorder of T-cell function*, Lancet, 1974, **2**, 556.
SHARP G. C., *Mixed connective tissue disease*, Bul. Rheum. Dis., 1974, **25**, 829.
SHARP G. C., IRVIN W. S., TAN E. M., et al., *Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen* (ENA), Am. J. Med., 1972, **52**, 148.
SHEELEY C. C., KLIONSKY B., KRIVIT W., DESNICK J. S., *Fabry's disease : glycosphingolipid lipidosis*, în *The metabolic basis of inherited disease*, Stanburgy J. B., Fridrickson D. S. (eds.), McGraw Hill, New York, 1972, 3rd edition, p. 663.
SHERMAN R. L., SIESIN M., WEKSLER M. E., BECKER E. L., *Lipoid nephrosis in Hodgkin's disease*, Am. J. Med., 1972, **52**, 699.
SHETH K. J., ROTH D. A., ADAMS M. B., *Early renal failure in Fabry's disease*, Am. J. Kidney Dis., 1983, **2**, 651.
SHILLINGS P. H. M., STEKHOVEN J. H. S., *Atlas of glomerular histopathology*, Edit. Karger, Basel, 1980, p. 90.
SHINABERGER J. H., *Interstitial nephritis*, în *The kidney. Diagnosis and management*, Bricker N. S., Kirschenbaum M. A., (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1984, ch. 24, p. 407.
SHORT C., MALLICK N., *Renal manifestations of systemic disorders*, Practitioner, 1981, **221**, 997.
SHWE T., WOODROFF A. W., *Renal involvement in leprosy*, Trans. R. Soc. Trop. Med., 1972, **66**, 26.
SIBITT W. L., BANKHURS A., *Natural killer cells in connective tissue disorders*, Clin. Rheum. Dis., 1985, **11**, 507.
SICKLEE E. A., KOROBKIN M., *Perineal hematoma as a compplication of renal infarction in sickle-cell trait*, Am. J. Roentgenol., 1974, **122**, 800.
SIEGAL F. P. et al., *Sever acquired immunodeficeincy in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions*, N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 1439.
SIEGEL R. P., *Basis of pulmonary disease resolution after nephrectomy in Goodpasture syndrome*, Am. J. Med. Sci., 1970, **259**, 201.
SILBERVERG D. S., KIDD E. G., SHINITKA T. K., ULAN R. A., *Gold nephropathy. A clinical and pathologic study*, Arthritis Rheum., 1970, **13**, 812.
SIVERMAN M., HAWKINS D., ACKMAN C. F., *Bilateral nephrectomy for massive pulmonary hemorrhage in Goodpasture's syndrome*, Can. Med. Assoc. J., 1973, **108**, 336.
SIMON N. M., ROSENBERG M. J., *Medical treatment of glomerular diseases*, Med. Clin. North Amer., 1978, **62**, 1157.
SINGER D. R. J., EVANS D. J., *Renal impairement in sarcoidosis : granuloma tous nephritis, as an isolated cause (two case reports and review of the literature)*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 250.
SINNIAH R., FENG P. H., CHEN B. T. M., *Henoch-Schönlein syndrome : a clinical an morphological study of renal biopsis*, Clin. Nephrol., 1978, **9**, 219.
SISSONS J. G. P., EVANS D., PETERS D. et al., *Glomerulonephritis associated with antibody to glomerular basement membrane*, Br. Med. J., 1974, **4**, 14.
SISSONS J. G. P., WEST R. J., FALLOWS J. et al., *The complement abnormalities of lipodistrophy*, N. Engl. J. Med., 1976, **294**, 81.
SITPRIJA V., *Renal involvement in malaria*, Lancet, 1967, **1**, 85.
SITPRIJA V., EVANS H., *The kidney in human leptospirosis*, Amer. J. Med., 1970, **49**, 470.
SITPRIJA V., KEOPLUNG M., BOONPUCKNAVIG V., BOONPUNCKNAVIG S., *Renal involvement in human trichinosis*, Arch. Intern. Med., 1980, **140**, 544.

SLUSARCZYK J., MICHALAK T., NAZAREWICZ DE MEZZER T. et al., *Membranous glomerulopathy associated complexes in children*, Am. J. Pathol., 1980, **98**, 29.
SLUSARCZYK J., NOWOSLAWSKI A., *Immunopathology of kidney lesions associated with HBV infection*, in *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Bartoli E., Chiandussi L., Sherlock S. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 59.
SLUSARCZYK J., NOWOSLAWSKI A., *Identification of HBV immune complexes in kidneys*, in *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Bartoli E., Chiandussi L., Sherlock S. (eds)., Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 185.
SMITHLINE E . N., KASSIRER J. P., COHEN J. J., *Light-chain nephropathy, tubular dysfunction and light-chain proteinuria*, N. Engl. J. Med., 1976, **294**, 71.
SMOLEN J. S., CHUSED T. M., LEISERSON W. M., *Heterogenicity of immunoregulatory T-cell subsets in SLE*, Amer. J. Med., 1982, **72**, 783.
SOLLING K., ASKAER S. A., *Multiple myeloma with urinary excretion of heavy chain components of IgG and nodular glomerulosclerosis*, Acta Med. Scand., 1973, **194**, 23.
SOMMERS S. C., ANDERSSON B. I., *Vascular morphologic changes in essential hypertension*, in *Hypertension : Mechanisms and management*, Onesti G., Kim K. E., Moyer J. H., (eds.), Edit Grune & Stratton, New York, 1973, p. 221.
S ORGER K., *Postinfectious glomerulonephritis. Subtypes, clinico-pathological correlations and follow-up studies. Progress in pathology*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1986, **125**, 112.
SORGER K., BALUN J., HÜBNER F. K. et al., *The garland type of acute glomerulonephritis : morphological characteristic and follow-up studies*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 17.
SORGER K., GESSLER M., HÜBNER F. K. et al., *Follow-up studies of three subtypes of acute postinfections glomerulonephritis ascertained by renal biopsy*, Clin. Nephrol., 1987, **27**, 111.
SORGER K., GESSLER U., HÜBNER F. K., et al., *Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsys of clinical and pathological features*, Clin. Nephrol., 1982, **17**, 114.
SPINA C., *Azathioprine as an immune modulating drug : clinical implications*, Clin. Immunol. Allergy, 1984, **4**, 415.
SPITZER R. E., STITZEL A. E., URMSON J. R., *Is glomerulonephritis after bacterial sepsis always benign?*, Lancet, 1978, **2**, 871.
SRICHAIKUL T. et al., *Complement changes and DIC in Plasmodium Falciparum malaria*, Lancet, 1975, **1**, 770.
STACHURA I., JAYAKUMAR S., PARDO M., *Talwin addict nephropathy*, Clin. Nephrol., 1983, **19**, 147.
STAMENKOVIC I., FAVRE H., DONATH A., *Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings : lomg-term follow-up*, Clin. Nephrol., 1986, **26**, 109.
STASTNY P., *Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis*, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 869.
STATIUS VAN EPS L. W., EARLY L. E., *The kidney in sickle cell disease*, in *Diseases of the kidney*, Strause M.B., Welt L.G. (eds.), Edit. Little Brown and Co., Boston, 1979, p. 1229.
STAUFFER U. G., *„Shunt nephritis" : diffuse glomerulonephritis complicating centriculo-atrial shunt*, Dev. Med. Child. Nephrol., 1970, **22**, 161.
STEEN V. D., MEDSGER T. A., OSIAL T. A., *Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1974, **36**, 119.
STEEN, V. D., CONSTANTINO, J. P., SHAPIRO, A. P., *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis*: relation to *availability of angisteinsin converting enzime ihibitors*. Ann. Int. Med., 1990, **113**, 352.
STEINBECK A. W., *Nephrotic syndrome developing after snakebite*, Med. J. Aust., 1960, **1**, 543.
STEINMULLER D. R., BOLTON W. K., STILMANT M. M., COUSER W. G., *Chronic interstitial nephritis and mixed cryoglobulinemia associated with drug abuse*, Arch. Pathol. Lab. Med., 1979, **103**, 63.
STEPHEN R. L., MADDOCK R. K. Jr., KABLITZ C. et al. : *Stabilization and improvement of renal functions in diabetic nephropathy*, Diab. Nephr., 1982, **1**, 8.
STERZEL R. B., KRAUSE P. H., SOBL H., KUHN K., *Acute syphilitic nephrosis : a transient glomerular immunopathy*, Clin. Nephrol., 1974, **2**, 164.
STIKLER G. B., SHIN M. H., BURKE F. C. et al., *Diffuse glomerulonephritis associated with infected ventriculo-atrial shunt*, N. Engl. J. Med., 1968, **279**, 1077.
STONE R. A., TISCHER C. C., HAWKINS H. K., *Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure*, Amer. J. Med., 1974, **36**, 119.
STRANDGAARD S., OLESEN J., SKINHOJ E., LASSE N. A., *Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension*, Brit. Med. J., 1973, **1**, 507.
STRAUB P. W., YON FELTON A., FRICK P. G., *Reccurent intravascular coagulation with renal cortical necrosis sand recovery*, Ann. Intern. Med., 1966, **64**, 643.

STRICKER G. E., KELLY M. R., QUADRACCI L. J., *The course of lupus nephritis. A clinico-pathological correlation of fifty patients*, în *Glomerulonephritis*, Kinkaid-Smith P. (ed.), Edit. John Wiley & Sons, Chichester, 1973, p. 1141.
STRICKER G. E., QUADRACCI L. G., CUTLER R. E., *Use and interpretation of renal biopsy*, Edit. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978, p. 253—259.
STRICKER G. E., QUADRACCI L. J., CUTLER R. E., *Use and interpretation of renal biopsy*, Edit. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1988, 2nd edition, p. 265.
STRICKER G. E., QUADRACCI L. J., LARTER W. et al., *The nephritis of Henoch-Schönlein purpura*, în *Glomerulonephritis*, Kinkaid-Smith P., Mathew T. H., Becker E. L. (eds.), Edit. John Wiley, New York, 1973, p. 1105.
STRIPPOLI P., DE MARCO S., MARINOSCI A. et al., *Chronic lymphocytic leukemia and membranoproliferative glomerulonephritis*, Hematologia, 1982, **67**, 805.
STROM T. B., *Immunosupressive agents in renal transplantation*, Kidney Int., 1984, **26**, 353.
STROM T. B., TILNEY N. L., *Renal transplantation : Clinical aspects*, în *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C., (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, 3rd edition, **II**, p. 1941.
SUC J. M., DURAND D., ORFILA C. et al., Néphropathies glomérulaires secondaires, Rev. Prat., 1977, **27**, 351.
SUKI W. N., *Renal involvement in leukemia and lymphoma*, în *Kidney in systemic disease*, Sucki W. N., Eknoyan G. (eds.), Edit. John Wiley-New York, 1976, p. 95.
SUMMERLY R., ROPERMAN T. W. M., *Nephritis and common skin diseases*, Brit. Med. J., 1964, **2**, 1369.
SUSKIND R., WINKELSTEIN J. A., SPEAR G. A., *Nephrotic syndrome in congenital syphilis*, Archs. Dis. Child., 1973, **48**, 237.
SUTHERLAND J. C., MARDINAY R. M., *Immune complex disease in the kidney of lymphoma-leukemia patients : the presence of oncornavirus related antigen*, J. Nat. Cancer Int., 1973, **50**, 633.
SWARTZ M. A., MOORE M. E., *Hypertensive crises*, în *Medical emergency manual*, Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 3rd edition , 1983, ch. 11, p. 131.
SWEENEY M. J., DOBBINS W. T., ETTELDORF J. N., *Renal disease with elements of the nephrotic syndrome associated with sickle cell anemia*, J. Pediatr., 1962, **60**, 42.
SWENY P., WINNING A., GROSS M. L. P., MOORHEAD J. F., *Plasmapheresis in the hemolytic-uremic syndrome in children*, Br. Med. J., 1981, **282**, 2137.
TAIT G. B., *Nephropathy during phenindione therapy*, Lancet, 1960, **2**, 1198.
TAITZ L. S., ISAACSON C., STEIN H., *Acute nephritis associated with congenital syphilis*, Br. Med. J., 1961, **2**, 152.
TAKAHASHI K., IMAI M., MIYAKAWA Y. et al., *Duality of hepatitis B antigen in serum of persons infected with hepatitis B virus. Evidence for the non-identity of antigen immunoglobulins*, Proc. Nath. Acad. Sci., USA, 1978, **75**, 1952.
TAKASHI M. et al., *Live vaccine to prevent the spread of varicella in hospital*, Lancet, 1974, **II**, 1288.
TAKEKOSHI Y., TANAKA M., MIYAKAWA Y. et al., *Free "small" and IgG associated "large" hepatitis B antigen in the serum and glomerular glomerulonephritis*, N. Engl. J. Med., 1979, **300**, 814.
TAKEKOSHI Y., TANAKA M., SHIDA N. et al., *Strong association between membranous nephropathy and hepatitis B surface antigenemia in Japanese children*, Lancet, 1978, **2**, 1065.
TALAL H., FYE K. H., *La polyartrite rheumatoide et le syndrome de Sjögren*, în *Néphrologie*, Hamburger J., Grünfeld J. P., Crosnier J. (eds.), Flammarion, Paris, 1980, p. 782.
TALAL N., ROUBINIAN J. R., SHEAR H., *Progress in the mechanism of autoimmune disease*, Sjögren's syndrome, în *Progress in immunology*, **2**, Academic Press, New York, 1980.
TAUAZON T. V., BHAN A. K., SCHNFEBERGER E. E. et al., *Intraglomerular T cell phenotype in Cytomegalovirus (CMV) — associated allograft glomerulopathy*, Kidney Int., 1985, **27**, 224.
TAUB E., *Renal lesions, gross hematuria and marrow granulomas in infectious mononucleosis*, JAMA, 1966, **195**, 1153.
TCHOBROUTSKY G., *Peut-on prévenir et comment traiter la néphropathie diabétique*, în *Actualités néphrologique de l'Hôpitaux Necker*, Edit. Flammarion Méd. Sci., 1978, p. 101.
TEXTOR S. C., GEPHARDT G. N., BRAVO E. L. et al., *Membranous glomerulopathy associated with captopril therapy*, Am. J. Med., 1983, **74**, 705.
THEO POON KING et al., *Epidemic acute nephritis with-M type 55 streptococci in Trinidad*, Lancet, 1973, **1**, 475.
THOENES W., SCHNEIDER H.-M., *Human glomerular amyloidosis with special regard to proteinuria and amyloidogenesis*, Klin. Wschr., 1980, **58**, 667.

THOMAS H. C., *The relationship of cell-mediated and humoral immunity to the hepatic and renal injury following HBV infection*, in *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Bartoli E., Chiandussi L., Sherlock S. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 125.

THOMSON P. D., STOKES C. R., BARRATT T. M. et al., *HLA antigens and atopic features in steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood*, Lancet, 1976, **2**, 765.

THUNE P. et al., *Immunologic and gastrointestinal abnormalities in dermatitis herpetiformis*, Int. J. Dermatol., 1979, **18**, 136.

TIDY L., MORELEY B., *Glandular fever*, Brit. Med. J., 1921, **1**, 452.

TINDALL H., PATON R. C., ZUZEL M., McNICOL G. P., *Platelet life-span in diabetics with and without retinopathy*, Thrombosis Res., 1981, **21**, 641.

TING H. C., WANG F., *Mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis and rheumatoid arthritis*, Br. Med. J., 1977, **1**, 270.

TISHER C. C., McCOY R. C., *Diabetes mellitus and the kidney*, in *The kidney in systemic disease*, Suki W. N., Eknoyan G. (eds.), Edit. John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 105.

TOLKOFF-RUBIN N. F., RUBIN R. H., *Urinary tract infections*, in *Tubulointerstitial nephropathies*, Cotran R. S. (ed.), Edit. Churchill Livingstone, New York, 1983, p. 49.

TOMASZEWSKI M.-M., HASSELL L. H., MOOREL J., ANTONOVYCH T. T., *Good-pasture's syndrome-local and diffuse deposition of antibody in glomerular basement membrane*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 44.

TÖRNROTH T., SKRIFVAS B., *Gold nephrology prototype of membranous glomerulonephritis*, Am. J. Pathol., 1974, **75**, 573.

TORRENTE DE A., POPOVTZER M., GUGGENHEIM S. E., SCHRIER R., *Pulmonary hemorrhage glomerulonephritis and massive steroid threrapy*, Ann. Intern. Med., 1975, **83**, 218.

TORRES V. E., DONADIO J. V., *Clinical aspects of the nephrotic syndrome in systemic diseases*, in : *The nephrotic syndrome*, Cameron J. S., Glassock R. J. (eds.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1988, ch. 14, p. 555.

TORRES V. E., VELOSA J. A., HOLLEY K. E., *The progression of vesico-ureteral reflux nephropathy*, Ann. Intern. Med., 1980, **92**, 776.

TOUCHARD G., PREUD'HOMME J., AUCOUTURIER P. et al., Chronic lymphotic leukemia associated with nephrotic syndrome. IXth Intern. Congr. Nephrol., Los Angeles, 1984, Abstr., p. 303 A.

TOURVILLE D. R., BYRD L. H., KIM D. U. et al., *Treponemal antigen in immunopathogenesis of syphilitic glomerulonephritis*, Amer. J. Path., 1976, **82**, 479.

TRANFDAFIRESCU V., GEORGESCU L., SWARZKOPF A. et al., *Trichinosis nephropathy*, Rev. Roum. Morphol. Embryol. Physiol., 1979, **15**, 133.

TRAVIS L. B., DODGE W. F., BEATHARD G. A. et al., *Acute glomerulonephritis in children*, Clin. Nephrol., 1973, **1**, 169.

TRESER G., CHERUBIN C., LOGERAN E. T., YOSHIZOWA N., *Renal lesions in narcotic addicts*, Am. J. Med., 1974, **57**, 687.

TRIGER D. R., JOEKES A. M., *Renal amyloidosis. A fourteen-year follow-up*, Q. Med., 1973, **42**, 15.

TROMPETER R. S., BARRATT T. M., KAY R. et al., *HLA , atopy and cyclophosphamide in steroid responsive childbood nephrotic syndrome*, Kidney Int., 1980, **17**, 113.

TUNE B. M., LEAVITT T. J., CRIBBLE T. J., *The hemolytic-uremic syndrome in Califarnia. A review of 28 non-heparinized cases with long term follow-up*, J. Pediatr., 1973, **82**, 304.

TYGSTRUP N., *Therapeutic prospective of immune complex diseases related to HBsAg*, in *Systemic effects of HBsAg immune complexes*, Baroli E., Chiandussi L., Sherlock S. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1981, p. 269.

UNGERER R. G., TASHKIN D. P., FURST D., *Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis*, Amer. J. Med., 1983, **75**, 65.

URAI L., NAGY Z., SZINAY G., *Renal function in scleroderma*, Brit. Med. J., 1958, **2**, 1264.

VAAMONDE C. A., *Renal water handling in liver disease*. in *The kidney in liver disease*, Epstein M. (ed.), Edit. Elsevier North-Holland, New York, 1982, 2nd edition, p. 55.

VAAMONDE C. A., HUNT F. R., *The nephrotic syndrome as a complication of gold therapy*, Arthritis Rheum., 1970, **13**, 826.

VAAMONDE C. A., PAPPER S., *The kidney in the liver diseaese*, in *Strauss and Welt's diseases of the kidney*, Earley L. E., Gottschalk C. W. (eds.), Little Brown Co., Boston, 1979, p. 1289.

VALENTIJN R. M., DANA M. R., VAN ES L. A., *Immune complexes*, Clin. Immunol., Allergy, 1985, **5**, 649.

VAN DAMME P., *Studies on mechanisms of deposition of immune complexes in experimental glomerulonephritis*, Arscia Uitgaven N. C., Brussel, 1977.

VAN ES L. A., *Factors affecting the deposition of immune complexes*, Clin. Immunol. Allergy, 1981, **1**, 281.
VAN GISE H., VAN GISE V., STARK B., BOHLE A., *Nephrotic syndrome and renal insufficiency in association with amyloidosis*, Klin. Wschr., 1981, **59**, 75.
VAN MARCK E. R. C., *The glomerulopathy associated with S mansoni infection. An experimental study in the mouse*, Acta Leidensis, 1983, **50**, 1.
VAN RYSWIJK M. H., DONKER H. J. M., RUBINEN L., MARRINK J., *Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulfoxidi (DMSO)*, Proc. Eur. Dialysis Transpl. Ass., 1979, **16**, 500.
VARGAS R. A., THOMSON K. J., WILSON D. et al., *Mesangiocapillary glomerulonephritis with dense deposits in the basement membranes of the kidney*, Clin. Nephrol., 1976, **5**, 73.
VELIMIROVIC B., *Situation von AIDS in Europe*, Münch. Med. Wschr., 1984, **126**, 1369.
VENTERES H. D., VERNIER R. L., WORTHEN H. G. et al., *Bee sting nephrosis. A study of the immunopathologic mechanisms*, Am. J. Dis. Child., 1961, **102**, 62.
VERNIER R. L., KLEIN D. J., SISSON S. P. et al., *Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane*, N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 1542.
VERNIER R. L., MAUER S. M., SWILLY A., *Schönlein-Henoch purpura*, în *Nephrology*, Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P. (eds.), John Wiley and Sons, New York, 1979, p. 645.
VERNIER R. L., WORTHEN H., GOOD R. A., *The pathology of the nephrotic syndrome*, J. Pediatr., 1961, **58**, 620.
VERROUST P., MOREL-MAROGER L., PREUD'HOMME J. L., *Renal lesions in dysproteinemias*, Springer Sem. Immunopathol., 1982, **5**, 333.
VESIN P., *The hepato-renal syndrome*, în *Hepato-renal syndrome*, Bartoli E., Chiandussi L. (eds.), Piccin Medical Books, Padova, 1979, p. 61.
VICKERS R. A., CRONLIN R. J., *Erythema multiforme*,, în *Pathology*, D. W. A. Anderson (ed.), Edit. C. V. Mosby, New York, 1977, p. 30.
VILLAREAL H., *Postbacterial glomerulonephritis*, în *Clinical immunology of the kidney*, Zabriskie J. (ed.), Edit. John Wiley, New York, 1982, p. 102.
VILLAREAL H., FISCHETTI V. A., VAN DE RIJN I., ZABRISKIE J. B., *The occurrence of a protein in the extracellular products of streptococci isolated from patients with acute glomerulonephritis*, J. Exp. Med., 1979, **149**, 459.
VIOL G. W., MINIELLY J. A., BISTRICKI T., *Gold nephropathy. Tissue analysis by X-ray fluorescent spectroscopy*, Arch. Pathol. Lab. Med., 1977, **101**, 636.
VOGT A., BATSFORD S., RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R., *Cationic antigens in acute poststreptococcal glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1983, **20**, 271.
VOICULESCU M., *Rinichiul în bolile infecțioase*, în *Nefropatiile secundare*, Mănescu N., Georgescu L., Romoșan I., Voiculescu M., Voiculescu M. M. (eds.), Edit. Academiei R.S.R., București, 1986, p. 230.
VOICULESCU M., BULIGESCU L., ROMOȘAN I., *The renal involvement in scleroderma. A clinical and morphologic study*, Rev. Roum. Méd.-Méd. Int., 1986, **24**, 277.
WAINER R. A., WIERNIK P. H., THOMPSON W. L., *Metabolic and therapeutic studies of a patient with acute leukemia and sever lactic acidosis of prolonged duration*, Am. J. Med., 1973, **55**, 255.
WAITZMAN M. B., *Proposed metabolic dysfunctions in diabetic microthromboses and mieroangiopathy*, Metabolism, 1979, **28**, 401.
WALKER F., O'NEILL S., CARMODY M., O'DWYER W. R., *Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease*, Int. J. Ped. Nephrol., 1983, **4**, 39.
WALKER W. G., HARVEY A. M., YARDLEM J. H., *Renal involvement in myeloma, amyloidosis, systemic lupus erythematosus and other disorders of connective tissue*, în *Diseases of the kidney*, Strauss M. B., Welt L. G. (eds.), Edit. Little Brown, 2nd edition, Boston, 1971, p. 849.
WALKER W. G., SOLEZ K., *Dysproteinemias. Renal involvement in multiple myeloma and amyloidosis*, în *Kidney Disease* (Strauss W., Welt L. (eds.), Edit. Little Brown, Boston, 1978, p. 1241.
WALLACE D. J., DUBOIS E. L., *Definition, classification and epidemiology of SLE*, în *Dubois' Lupus erythematosus*, Wallace D. J., Dubois E. L. (eds.) Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 15.
WALLACE D. J., DUBOIS E. L., *Prognostic subsets, natural curse and causes death in SLE*, în *Dubois'Lupus erythematosus*, D. J. Wallace, Dubois E. L. (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 580.
WALLACE D. J., PODELL E. T., WEIDER M. J., *Lupus nephritis*, Amer. J. Med., 1982, **72**, 209.

WALLACE M. et al., *Immune complex-mediated glomerulonephritis with infectious mononucleosis*, Aus. N. Z. Med., 1974, **4**, 192.
WALLACE S. L., Colchicine, in *Textbook of rheumatology*, Kelly W. N. et al. (eds.), Edit. W. B. Saunders, 2nd edition, Philadelphia, 1985, p. 871.
WARD A., KIBUKAMUSCHE W., *Evidence of soluble immune complexes in the pathogenesis of glomerulonephritis of quarta malaria*, Lancet, 1969, **1**, 283.
WATANABE T., SANITER T., *Morphological and clinical features of renal amyloidosis*, Virchows Arch. Path. Anat., 1975, **366**, 125.
WARANABE Y., NUNOI K., MAKI Y. et al., *Contributions of glicemic control to the levels of urinary N-acetil-beta-D-glicosamine (NAG), total protein, beta$_2$-microglobulin and serum NAG in tip 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus without microalbuminuria*, Clin. Nephrol., 1987, **28**, 227.
WATSON A., SRACHURA I., FRAGOLA J., BOURKE E., *Focal segmental glomerulosclerosis in Hodgkin's disease*, Am. J. Nephrol., 1983, **3**, 228.
WEBSTER J., REES A. J., LEWIS P. J., HENSBY C. N., *Prostacyclin deficiency in hemolytic-uremic syndrome*, Br. Med. J., 1980, **281**, 271.
WEGELIUS O., WAFIN F., FALCK H., TÖRNROTH T., *Follow-up study of amyloidosis secundary to rheumatic disease*, in Proceedings of the 3rd Intern. Symp. Amyloidosis, Excerpta Med., Amsterdam, 1979, p. 183.
WEHNER H., *Morphologie der diabetischen Nephropathie*, Münch. Med. Wschr., 1977, **119**, 489.
WEIDMANN P., *Essential, renal and endocrine hypertension*, in *Textbook of nephrology*, Massry S. G., Glassock R. J. (eds.), Edit. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, **2**, ch. 53, p. 6338.
WEIDMANN P., SIEGENTHALER W., ZIEGLER W. N. et al., *Hypertension associated with tumor adjacent to renal arteries*, Am. J. Med., 1969, **47**, 528.
WEISTEIN L., SCHLESINGER J. J., *Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis*, N. Engl. J. Med., 1974, p. 291, 832 și 1122.
WELLER D. V. I., *Acquired immune defficiency syndrome*, Brit. Med. J., 1984, **288**, 136.
WENTZELL R. A., BERKHEISER S. W., *Malignant lymphomatosis of the kidney*, J. Urol., 1955, **74**, 177.
WESTERBOER S., LOSSE H., *Nephrotische Syndrom bei chronischen pyelonephritis*, in *Die Pyelonephritis*, Losse H., Kinitz M., (eds.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, p. 325.
WESTERMARK P., SLETTEN K., ERIKSSON M., *Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis*, Lab. Invest., 1979, **41**, 427.
WHALEY K., ALSPAUGH M. A., *Sjögren's syndrome*, in *Textbook of rheumatology*, Kelley W. N. et al. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 956.
WHITING O'KEEFE Q., HENKE J. E., | SNEARN M. A., *The information content from renal biopsy in SLE*, Ann. Int. Med., 1982, **96**, 718.
WHITLEY K., KEANE W. F., VERNIER R. L., *Acute glomerulonephritis. A clinical overview*, Med. Clin. North. Amer., 1984, **68**, 259.
WIGGELINKHUIZEN J., KASCHULA R. O. C., UYS C. J. et al., *Congenital syphilis and glomerulonephritis with evidence for immune pathogenesis*, Arch. Dis. Child., 1973, **48**, 375.
WILLIAMS N. E., BRIDGE H. G. T., *Nephrotic syndrome after the application of mercury ointment*, Lancet, 1985, **2**, 602.
WILLIAMSON D. A. J., *Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens*, Lancet, 1970, **1**, 778.
WILSON C. B., *Specific renal disease. Immunologic considerations*, in *Nephrology*, Stein J. H. (ed.), Edit. Grune & Stratton, New York, 1980, 275.
WILSON C. B., *Immunopathogenesis of kidney disease*, in *Clinical immunclogy of the kidney*, Zabriskie J. B. (ed.), Edit. John Wiley, New York, 1982, p. 27.
WILSON C. B., DIXON F. J., *Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis*, Kidney Int., 1973, **3**, 74.
WILSON C. B., DIXON F. J., *Diagnosis of immunologic renal diseases*, Kidney, Int., 1974, **5**, 401.
WILSON C. B., DIXON F. J., *The renal response to immunological injury*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, 2nd edition, p. 1237.
WILSON C. B., DIXON F. J., *Renal response to immunological injury*, in *The kidney*, Brenner B. M., Rector F. C. (eds.), Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986.
WILSON M. R., *Antinuclear antibodies and anticytoplasmatic antibodies in lupus erythematosus*, in *Dubois's Lupus erythematosus*, Wallace D. J., Dubois E. L. (eds.), Edit. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p. 227.

WILSON S. G., HEYMANN W., *Acute glomerulonephritis with the nephrotic syndrome*, Pediatrics, 1959, **23**, 874.
WINCHESTER J. F., *Newer antihypertensive agents*, Dialysis and Transplantation, 1984, **13**, 31.
WITTING H. J., GOLDMAN A., *Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens*, Lancet 1970, **1**, 542.
WOODROFFE A. J., GORMOLA A. A., McKANZIE P. E. et al., *Immunologic studies in IgA nephropathy*, Kidney Int., 1980, **18**, 366.
WOODS H. F., WALLS Y., *Nephrotic syndrome in vesicoureteral reflux*, Br. Med. J., 1976, **2**, 917.
WOOLEY P. H., GRIFFIN J., PANAYI G. S. et al., *HLA-Dr antigen, sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis*, N. Engl. J. Med., 1980, **303**, 300.
YAROM R., STEIN H., PETERS P. D., SLAVIN, HALL T. A., *Nephrotoxic effect of parenteral and intraarticular Gold*, Archs. Path., 1975, **99**, 36.
YEUNG C. K., WONG K. L., WONG W. S., *Crescentic lupus glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1984, **21**, 251.
YOSHIKAWA N., ITO H., YAMADA Y. et al., *Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children : a comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis*, Clin. Nephrol., 1985, **23**, 28.
YOSHIKAWA N., WHITE R. H. R., CAMERON A. H., *Prognostic significance of the glomerular change in Henoch-Schönlein nephritis*, Clin. Nephrol., 1981, **16**, 223.
YOUCEGLOU A. M., SAGEL I., TRESSER G. et al., *The glomerulopathy of congenital syphilis. A curable immune-deposit disease*, J. Am. Med. Ass., 1974, **229**, 1085.
YUCEOGLU A. M. et al., *Acute glomerulonephritis as complication of varicella*, JAMA, 1967, **202**, 789.
ZABRISKIE J. et al., *Post-bacterial glomerulonephritis*, in *Clinical immunology of the kidney* Edit. John Wiley, New York, ch. 9, 1982, p. 92.
ZABRISKIE S. B., *The role of temperate bacteriophage in production of erythrogenic toxin by, group A streptococci*, J. Exp. Med., 1964, **119**, 761.
ZAGER R. A., CARPANTER C. B., *Radioimmunoassay for urinary renal tubular antigen : a potential marker of tubular injury*, Kidney Int., 1978, **13**, 505.
ZELAZKO M., FELDMAN G., *Behaviour of the complement systemic in the nephrotic syndrome in the nephropathy of congenital syphilis*, J. Pediat., 1976, **88**, 359.
ZIEGLER J. L. et al., *Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men*, Lancet, 1982, **2**, 631.
ZIMMERMAN S. W., MOORTHY A. V., DRĂHLER W. H., *Perspective of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis*, Amer. J. Med., 1983, **75**, 920.
ZLOTNICK A., ROSEMANN E., *Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies*, Arch. Int. Med., 1975, **135**, 40.
ZOOLINGER H. U., MIHATSCH M. J., *Renal pathology in biopsy*. Springer-Verlag, New York, 1978, 100—311.
ZOSIN C., FRIES D., *Sindromul nefrotic*, Edit. Medicală, București, 1978, p. 131.
ZUCCHELLI P., SANTORO A., ZUCCALA A., *Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients*, Semin. Nephr., 1988, **8**, 163.
ZUNIN C., CASTELLANI A., OLIVETTI G. et al., *Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with infected ventriculoatrial shunt*, Patologica, 1977, **69**, 297.
ZUSMAN J., BROWN D. N., NESBIT M., *Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia*, M. Engl. J. Med., 1973, **289**, 1335.
* * * *Renal damage in chicken-pox*, Brit. Med. J., 1968, **3**, 264.
* * * *Nephritis in infectious mononucleosis*, Lancet, 1973, **1**, 647.
* * * *AIDS-Update*, WHO Weekly Epidem. Rec., 1984, **59**, 39.
* * * *Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Parxis*, Seminar Hochdruck Therapy, Münch. Med. Wschr., 1984, **126**, 130.

15 Complicațiile sindromului nefrotic

M. Voiculescu

Pierderea urinară de proteine constituie defectul fundamental în sindromul nefrotic. Scăderea concentrației albuminei și a altor proteine serice cu funcții metabolice, în coagulare, antiinfecțioase etc. generează complicații cu morbiditate și mortalitate ridicată. În tabelul nr. 15.1 redăm cele mai frecvente complicații ale sindromului nefrotic.

Tabelul nr. 15.1

Complicațiile sindromului nefrotic

1. Hipoalbuminemia
2. Edemele
3. Hiperlipoproteinemia
4. Cardiopatia ischemică
5. Lipiduria
6. Accidentele tromboembolice ; tromboza venelor renale
7. Susceptibilitatea față de infecții
8. Tulburări metabolice : insuficiența tiroidiană, tulburări ale metabolismului calcic; osteodistrofia
9. Hipometalemia : hiposiderinemia, hipocupremia, hipozincemia
10. Creșterea toxicității medicamentelor
11. Malnutriția
12. Hipovolemia, colapsul, insuficiența renală acută
13. Insuficiența tubulară

15.1. *Hipoalbuminemia*

Este prezentă în majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic. Nivelul hipoalbuminemiei corelează cu gradul proteinuriei, dar relația este totodată influențată de aportul alimentar de proteine și de capacitatea de sinteză proteică a ficatului. Pentru același grad al proteinuriei, nivelul hipoalbuminemiei variază în funcție de cantitatea de proteine alimentare, starea funcțională a ficatului, vîrsta bolnavului și vechimea bolii. În condițiile unui aport proteic normal, ficatul compensează o perioadă de timp pierderile urinare de proteine, astfel încît inițial, nivelul albuminemiei este normal sau moderat scăzut, în discordanță cu nivelul proteinuriei.

În condiții normale, din întreaga cantitate de albumină liberă (375 g) aproximativ 150 g (40%) se află în compartimentul vascular, iar restul, de 225 g (60%) extravascular. Analiza *turn-over-ului* albuminei serice a

arătat, că, în mod normal, zilnic 0,05—0,1 g (0,006%) se pierd urinar şi 7—15 g (5—10%) sînt catabolizate. Rinichiul este organul principal unde are loc catabolismul albuminelor (70—80%).

O cantitate egală acelora pierdute este sintetizată de ficat, astfel încît nivelul albuminemiei rămîne constant (Gitlin şi colab., 1956; Rothschild şi colab., 1972; Yedgar, 1983).

Hipoalbuminemia este provocată de: scăderea aportului alimentar proteic, reducerea sintezei hepatice, creşterea catabolismului, redistribuţia între compartimente şi sporirea pierderilor. În sindromul nefrotic, pierderea urinară de proteine este cauza principală a hipoalbuminemiei. Ficatul sintetizează zilnic 12—14 g de albumină şi poate mări producţia de 5—8 ori, acoperind astfel în întregime pierderile urinare. Cu toate acestea, în sindromul nefrotic , sinteza hepatică de albumină creşte moderat şi numai în condiţiile unui aport proteic sporit (Bernard, 1982; Skorecki şi colab., 1986). Incapacitatea ficatului de a creşte producţia de albumine corespunzător pierderilor urinare, mai ales dacă aportul alimentar proteic este redus, contribuie la menţinerea şi agravarea hipoalbuminemiei.

Studii recente au demonstrat că, în sindromul nefrotic, fracţia albuminei catabolizate este crescută. Astfel, rata de catabolism a albuminei în sindromul nefrotic este de 16% în formele moderate şi atinge 40% în formele severe (Bernard, 1982). Întrucît cantitatea totală de albumină este redusă, valoarea absolută a albuminei catabolizate este normală sau chiar diminuată. Deci, spre deosebire de alte cauze de hipoalbuminemie, în sindromul nefrotic catabolismul albuminei este disproporţionat de mare şi accentuează bilanţul negativ al albuminei. Numeroase cercetări au ajuns la concluzia că rinichiul este principalul organ implicat în creşterea catabolismului proteic. Astfel, catabolismul renal al albuminei creşte de la 10% la 50% (Hricik şi Smith, 1986). Celulele tubului contort proximal captează prin endocitoză şi degradează lizozomal proteinele filtrate glomerular. (Johnson şi Maack, 1989). În sindromul nefrotic, rata absolută şi fracţionată a albuminei reabsorbite tubular este crescută. Studii de micropuncţie tubulară şi microscopie electronică au confirmat creşterea reabsorbţiei de albumină şi încărcarea celulelor tubulare proximale cu microvezicule formate din albumină şi lanţuri uşoare de gamaglobuline (Park şi colab., 1985; Skorecki şi colab., 1986). Cea mai mare parte a albuminelor reabsorbite tubular se pierde, deşi în sindromul nefrotic concentraţia peptidelor în venele renale depăşeşte valorile normale. Nefrectomia reduce degradarea albuminei cu 50%, ceea ce demonstrează importanţa catabolismului proteic renal în determinismul hipoalbuminemiei (Bernard, 1982).

Pierderile extrarenale de albumină prin intestin şi capilare sînt controversate. După unii autori, în sindromul nefrotic creşterea permeabilităţii membranei bazale favorizează pierderea albuminei prin intestin şi capilare. Cuantumul şi importanţa acestor pierderi sînt necunoscute (Johanson, 1977). În mod indirect s-a demonstrat că, în sindromul nefrotic, rata catabolismului extrarenal al albuminei creşte moderat. În concluzie, în sindromul nefrotic, pierderea urinară de albumină este principala cauză a hipoalbuminemiei, la care se adaugă creşterea catabolismului renal, incomplet compensată de reducerea catabolismului în alte teritorii şi de creşterea sintezei hepatice de proteine.

15.2. *Edemul*

Este cel mai frecvent semn clinic în sindromul nefrotic. Are caracter inaugural și este motivul principal pentru care bolnavul solicită control medical. Cu toate acestea, factorii și mecanismul de formare a edemului în sindromul nefrotic nu sînt bine cunoscuți. Se apreciază că cel puțin 4—5 l de apă se acumulează interstițial mai înainte de apariția clinică a edemului (Marichak și Dirks, 1988).

Conform ecuației lui Starling (1896), forța care mobilizează apa și electroliții din capilare în interstițiu este reprezentată de diferența dintre gradientul presiunii hidrostatice și coloidosmotice :

$$Q = D \cdot S(p_c - p_i) - k(c_c - c_i),$$

unde Q este fluxul transcapilar, D = permeabilitate capilară, S = suprafața capilară de filtrare, p_c și p_i presiunea hidrostatică capilară și interstițială, K coeficient pentru proteinele plasmatice, C_c și C_i presiunea coloid-osmotică capilară și interstițială. Deoarece gradientul hidrostatic este mai mare decît acela coloid-osmotic și orientat către interstițiu, apa și electroliții părăsesc capilarele. Pe măsură ce apa trece în interstițiu, presiunea hidrostatică capilară scade, iar presiunea coloid-osmotică crește, astfel încît diferența dintre cele două gradiente se reduce progresiv. Cu toate acestea, de-a lungul întregului capilar, sensul fluxului rămîne orientat spre interstițiu, așa încît majoritatea lichidului transvazat din capilare se reîntoarce în circulație prin vasele limfatice (fig. 15.1).

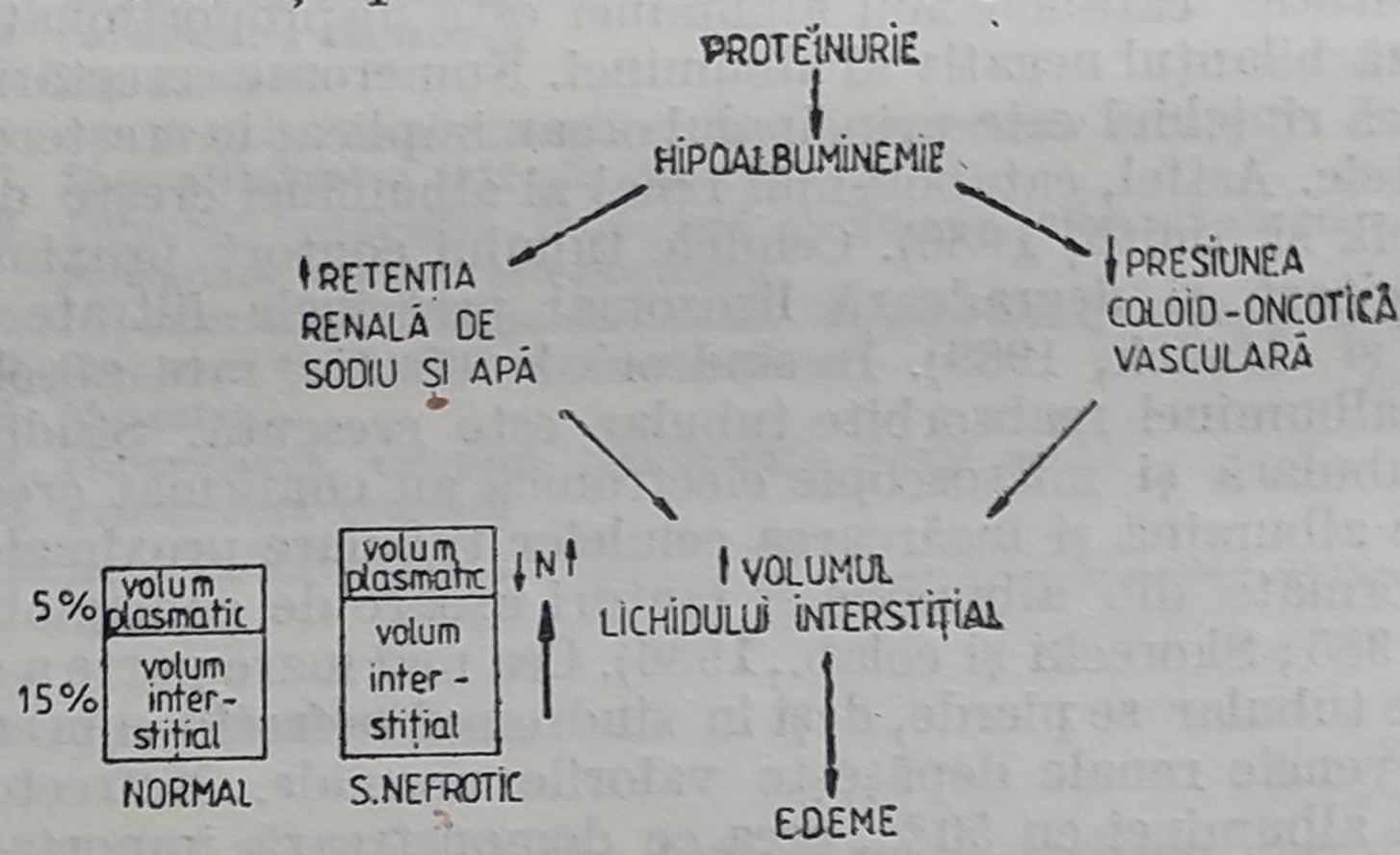


Fig. 15.1. — Mecanismul de formare al edemelor.

Modificarea determinanților ecuației Starling în sensul creșterii presiunii hidrostatice sau scăderii presiunii coloid-osmotice capilare mărește fluxul transcapilar al apei spre interstițiu și provoacă edeme. Acestei tendințe i se opun mai mulți factori protectivi : complianța tisulară redusă, creșterea drenajului limfatic, scăderea presiunii coloid-osmotice tisulare, diminuarea permeabilității capilare față de albumină și mărirea rezistenței precapilare (Reineek, 1982). Cercetări experimentale au demonstrat că interstițiul conține fibre de colagen într-o masă amorfă de glicozoaminoglicani, care, prin sarcini electronegative și compartimentare, reduce dispariția particulelor electronegative și modificările de volum (Humphreys, 1989). Caracterul negativ al presiunii interstițiale (—6 —0 mmHg) determină

15.2. *Edemul*

Este cel mai frecvent semn clinic în sindromul nefrotic. Are caracter inaugural şi este motivul principal pentru care bolnavul solicită control medical. Cu toate acestea, factorii şi mecanismul de formare a edemului în sindromul nefrotic nu sînt bine cunoscuţi. Se apreciază că cel puţin 4—5 l de apă se acumulează interstiţial mai înainte de apariţia clinică a edemului (Marichak şi Dirks, 1988).

Conform ecuaţiei lui Starling (1896), forţa care mobilizează apa şi electroliţii din capilare în interstiţiu este reprezentată de diferenţa dintre gradientul presiunii hidrostatice şi coloidosmotice :

$$Q = D \cdot S(p_c - p_i) - k(c_c - c_i),$$

unde Q este fluxul transcapilar, D = permeabilitate capilară, S = suprafaţa capilară de filtrare, p_c şi p_i presiunea hidrostatică capilară şi interstiţială, K coeficient pentru proteinele plasmatice, C_c şi C_i presiunea coloid-osmotică capilară şi interstiţială. Deoarece gradientul hidrostatic este mai mare decît acela coloid-osmotic şi orientat către interstiţiu, apa şi electroliţii părăsesc capilarele. Pe măsură ce apa trece în interstiţiu, presiunea hidrostatică capilară scade, iar presiunea coloid-osmotică creşte, astfel încît diferenţa dintre cele două gradiente se reduce progresiv. Cu toate acestea, de-a lungul întregului capilar, sensul fluxului rămîne orientat spre interstiţiu, aşa încît majoritatea lichidului transvazat din capilare se reîntoarce în circulaţie prin vasele limfatice (fig. 15.1).

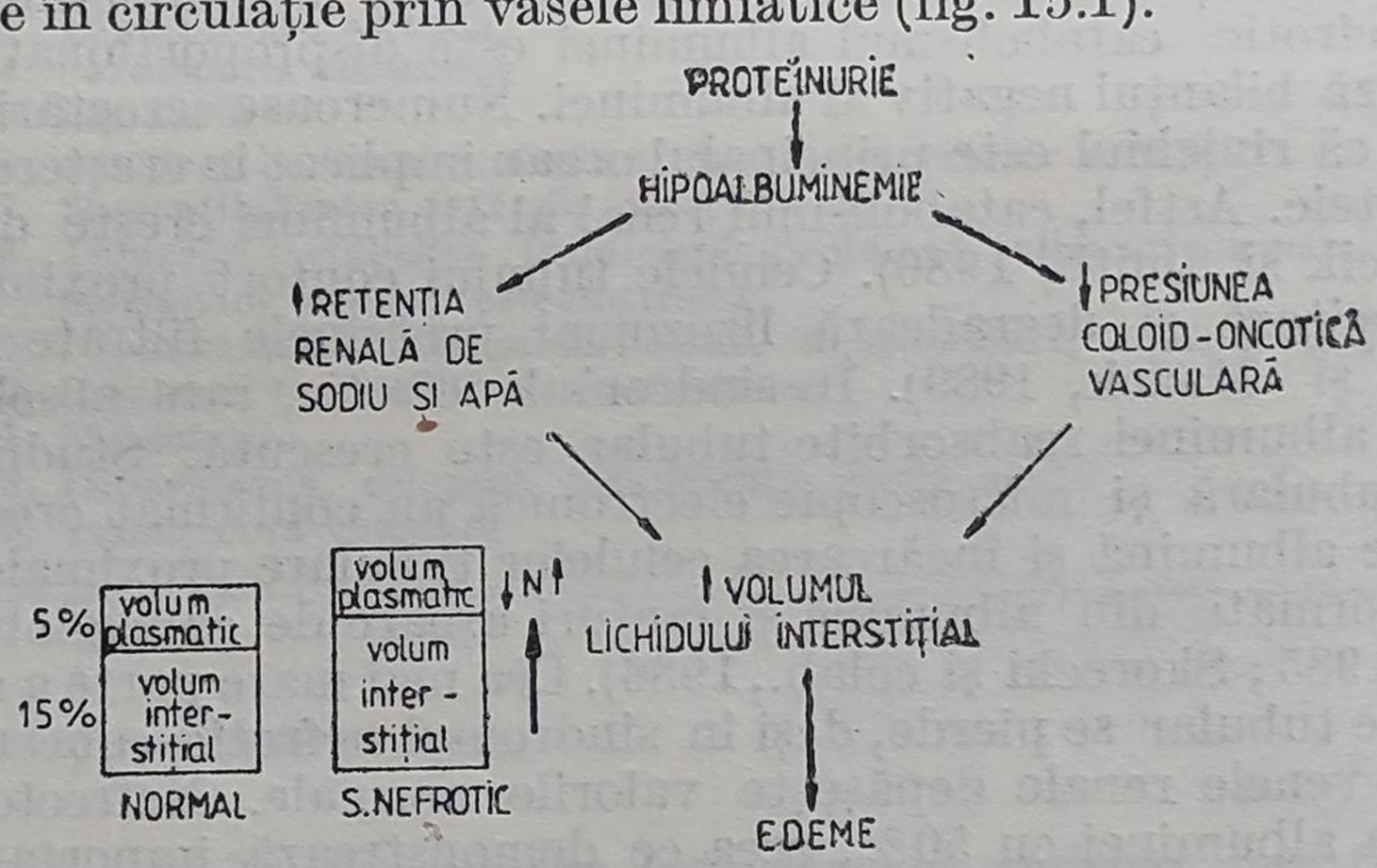


Fig. 15.1. — Mecanismul de formare al edemelor.

Modificarea determinanţilor ecuaţiei Starling în sensul creşterii presiunii hidrostatice sau scăderii presiunii coloid-osmotice capilare măreşte fluxul transcapilar al apei spre interstiţiu şi provoacă edeme. Acestei tendinţe i se opun mai mulţi factori protectivi : complianţa tisulară redusă, creşterea drenajului limfatic, scăderea presiunii coloid-osmotice tisulare, diminuarea permeabilităţii capilare faţă de albumină şi mărirea rezistenţei precapilare (Reineek, 1982). Cercetări experimentale au demonstrat că interstiţiul conţine fibre de colagen într-o masă amorfă de glicozoaminoglicani, care, prin sarcini electronegative şi compartimentare, reduce dispariţia particulelor electronegative şi modificările de volum (Humphreys, 1989). Caracterul negativ al presiunii interstiţiale (—6 —0 mmHg) determină

ca variaţii mici de volum să genereze iniţial creşteri importante ale presiunii interstiţiale (Guyton şi colab., 1965). În aceste condiţii, complianţa tisulară variază invers proporţional cu volumul transvazat şi se opune formării edemelor. Structura şi valoarea presiunii interstiţiale diferă de la un teritoriu la altul şi explică distribuţia inegală a edemelor, cu precădere acolo unde presiunea interstiţială este redusă : periorbital, scrot etc.

Importanţa drenajului limfatic este sugerată de apariţia edemelor în diverse boli ale căilor limfatice (congenitale, filariază, blocaje neoplazice etc.). Creşterea volumului şi presiunii interstiţiale măreşte fluxul limfatic şi reduce gravitatea edemelor.

Un alt mecanism care tinde să limiteze formarea edemelor este scăderea presiunii coloid-osmotice tisulare pe măsură ce apa trece în ţesuturi. De asemenea, s-a constatat că permeabilitatea capilară scade şi frînează fluxul transcapilar, paralel cu reducerea concentraţiei albuminei serice.

Apariţia edemelor indică eşecul mecanismelor protective tisulare în faţa factorilor care forţează ieşirea apei din capilare. Din ecuaţia lui Starling rezultă că fluxul transcapilar creşte dacă presiunea coloid-osmotică scade sau presiunea hidrostatică capilară creşte. În sindromul nefrotic, datorită pierderilor urinare, concentraţia albuminei şi presiunea coloid-osmotică capilară scade. Corespunzător reducerii scăzătorului din ecuaţia Starling, valoarea fluxului transcapilar creşte. Cu timpul, aceasta ar duce la o scădere importantă a volumului intravascular circulant şi la „autoblocarea" formării edemelor. În realitate, edemele se agravează o dată cu hipoalbuminemia, iar 25% dintre bolnavii cu leziuni minime glomerulare şi sindrom nefrotic au volumul circulant crescut (Dorhout-Mees şi colab., 1979; Humphreis, 1989). Totodată s-a remarcat că, pentru acelaşi grad de hipoalbuminemie, gravitatea edemelor diferă. Mai mult, bolnavii cu analbuminemie congenitală nu au edeme. Deşi deosebirile dintre bolnavi şi, mai ales, lipsa edemelor în analbuminemii poate fi explicată prin acţiunea mecanismelor protective tisulare, bine dezvoltate în analbuminemie, este clar că şi alţi factori intervin în patogeneza edemelor din sindromul nefrotic (fig. 15.2).

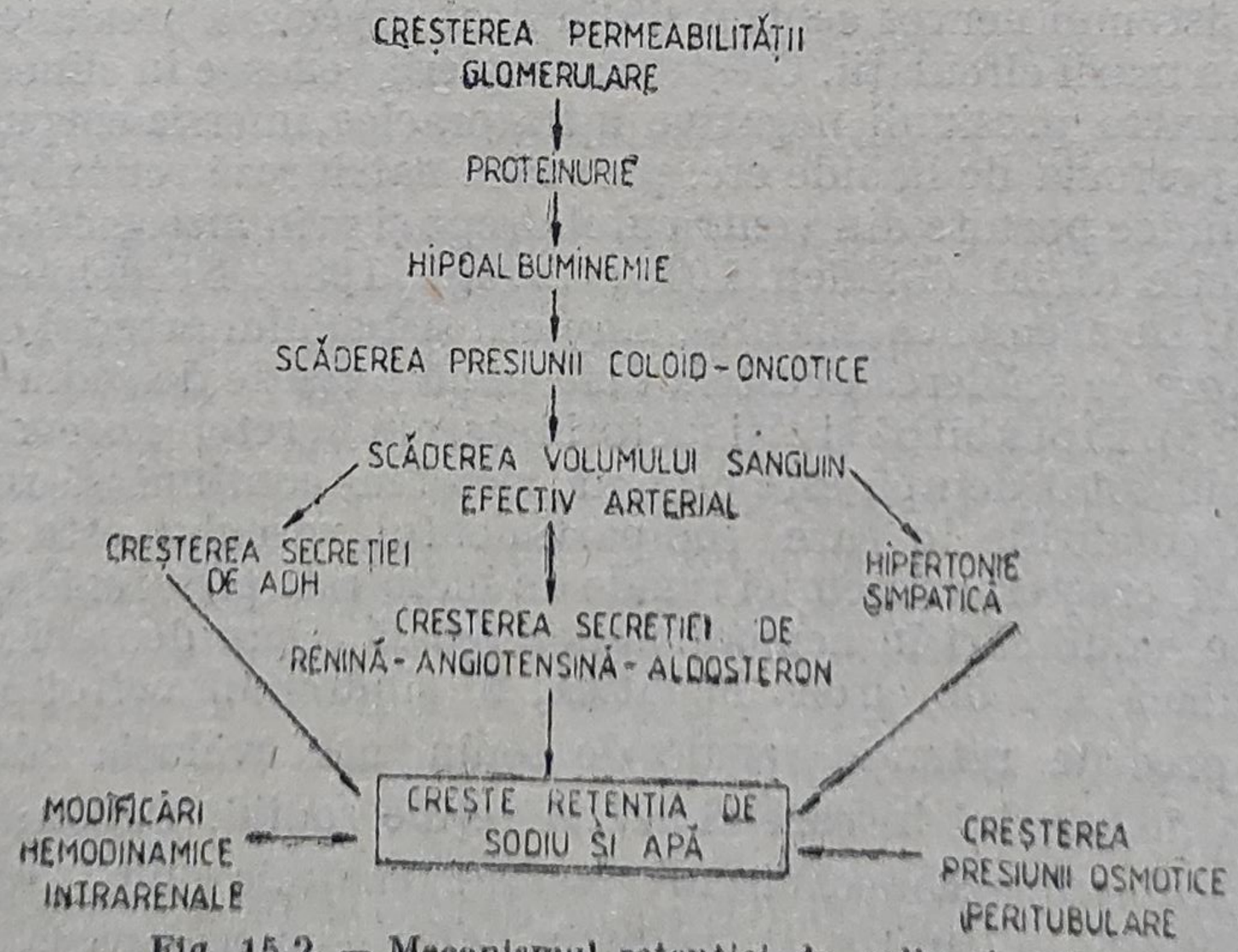


Fig. 15.2. — Mecanismul reţenţiei de sodiu şi apă.

Numeroase cercetări sugerează că, în sindromul nefrotic, retenţia renală de sodiu creşte. Astfel, transvazarea apei în ţesuturi reduce volumul intravascular circulant şi stimulează retenţia renală de sodiu prin intermediul axului renină-angiotensină-aldosteron. Cu toate acestea, în 67% din cazuri, volumul plasmatic este normal sau chiar crescut (Dorhout-Mees şi colab., 1979). Analiza subgrupului de bolnavi cu leziuni glomerulare minime a identificat şi în aceste cazuri o populaţie cu volumul plasmatic crescut şi hipertensiune arterială. Posibilitatea redistribuţiei volumului plasmatic, cu scăderea componentei efective circulatorii, este exclusă de măsurători hemodinamice şi ale reninemiei. Astfel, 75% dintre bolnavii cu sindrom nefrotic au nivelul reninei normal sau scăzut, ceea ce sugerează non-participarea reninei în retenţia de sodiu şi un profil hemodinamic normal sau crescut (Meltzer şi colab., 1979). Totodată s-a remarcat că, în cursul remisiunii terapeutice, volumul şi presiunea sîngelui scade, deşi nivelul albuminemiei creşte. Mai mult, perfuzia de albumină şi creşterea volumului plasmatic cu 34% sporesc natriureza într-o mică măsură (Reineck, 1982). În aceste cazuri, hipovolemia nu este principalul factor incriminat în retenţia de sodiu.

Rezultă că bolnavii cu sindrom nefrotic formează o populaţie neomogenă în raport cu parametrii hemodinamici, nivelul reninemiei şi mecanismul retenţiei de sodiu. Astfel, un grup de bolnavi au volumul intravascular redus, nivelul axului renină-angiotensină-aldosteron crescut şi natriureză ridicată după imersia corpului în apă, iar un al doilea grup de bolnavi au volumul intravascular crescut, nivelul reninei scăzut, lipsă de răspuns terapeutic la corticosteroizi şi natriurează după imersia corpului în apă deşi volemia este crescută (Sutton şi colab., 1985; Skorecki şi colab., 1986). Aceste date demonstrează totodată că în afara senzorului de presiune juxtaglomerular şi alţi receptori intra- şi extrarenali informează rinichiul asupra stării lichidului extracelular. Astfel, receptorii de volum şi presiune intratoracici atrial drept şi stîng, ventricular drept şi din capilarele pulmonare (receptorii Pointal) evaluează situaţia sistemului venos circulator de joasă presiune şi mare capacitanţă. Receptorii arteriali sistemici din sistemul nervos central şi din ficat apreciază presiunea şi gradul de umplere a marii circulaţii. Creşterea umplerii venoase în clinostatism sau prin accentuarea presiunii negative intratoracice, imersia corpului pînă la gît în apă, perfuzia de lichide etc. provoacă natriureză reflexă pe căii nervoase amielinice pornite din ventriculul drept şi prin intermediul peptidului natriuretic atrial (Linden, 1978; Laragh, 1985; Needelman şi Greenwald, 1986). De asemenea, mărirea umplerii sistemului arterial creşte natriureza, în timp ce scăderea acesteia determină retenţie de sodiu (Mavichak şi Dirks, 1988). Probabil că şi alţi factori intervin în retenţia renală de sodiu. Deşi volumul total de apă este crescut, rinichiul continuă să reţină sodiul chiar şi în condiţiile în care compartimentul vascular este umplut. În aceste cazuri, creşterea retenţiei renale de sodiu este provocată de semnale false sau de modificări în hemodinamica renală. Spre deosebire de insuficienţa cardiacă sau de ciroza hepatică, în sindromul nefrotic, hipoalbuminemia precede retenţia renală de sodiu, dar evoluţia edemelor este dependentă de gradul în care rinichiul reţine sodiul. Substratul lezional glomerular influenţează mecanismul retenţiei renale de sodiu. Astfel, retenţia de sodiu diferă cantitativ şi calitativ între glomerulopatia cu leziuni

minime şi aceea de tip proliferativ difuz sau cu scleroză glomerulară. În glomerulopatia cu leziuni minime, singura modificare aparentă pare a fi hipoalbuminemia cu scăderea presiunii coloid-osmotice, în timp ce în glomerulopatiile proliferative difuze şi în scleroza glomerulară cu sindrom nefrotic se adaugă importante leziuni glomerulare care amorsează axul renină-angiotensină-aldosteron şi producţia locală de prostaglandine, angiotensină II etc. Rezultă că substratul lezional neomogen al sindromului nefrotic se resfrînge asupra căilor aferente care determină retenţia renală de sodiu, diferite de la o formă histologică la alta.

Nivelul unde creşte retenţia renală de sodiu în sindromul nefrotic este controversat. Retenţia renală de sodiu poate creşte prin scăderea sodiului filtrat glomerular sau prin mărirea reabsorbţiei tubulare. Studii de *clearence* al apei libere şi micropuncţie tubulară au arătat că, datorită aşa-zisului mecanism de echilibru glomerulo-tubular, reduceri moderate de pînă la 15% ale filtratului glomerular nu produc retenţie de sodiu. Scăderi mai importante ale filtratului glomerular datorită hipovolemiei şi leziunilor glomerulare contribuie *per se* la creşterea retenţiei de sodiu (Wardner, 1978). Aceleaşi studii au demonstrat că regiunea unde are loc creşterea retenţiei de sodiu este tubul contort distal şi colector. Principalii factori incriminaţi în retenţia sporită de sodiu sînt redaţi în tabelul nr. 15.2. Cercetări recente au

Tabelul nr. 15.2

Factorii incriminaţi în creşterea reabsorbţiei renale de sodiu în sindromul nefrotic

1. Rata de filtrare glomerulară
2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
3. ADH
4. Angiotensina II glomerulară
5. Prostaglandinele
6. Sistemul kalicreină-kinină
7. Hormonul natriuretic atrial
8. Fluxul sanguin medular renal
9. Presiunea hidrostatică şi oncotică peritubulară
10. Nervii renali

arătat comportamentul variabil al axului renină-angiotensină-aldosteron şi lipsa de răspuns terapeutic la inhibitorii de angiotensin-convertază (captopril, enalapril, lisinopril) în sindromul nefrotic (Brown şi colab., 1982; Hammond şi colab., 1984). Aceste observaţii sugerează că renina şi angiotensina sistemică nu ocupă un loc important în patogeneza retenţiei de sodiu. Absenţa edemelor în hiperaldosteronismul primar şi răspunsul terapeutic al antialdosteronicelor demonstrează că aldosteronul joacă doar un rol modest în creşterea retenţiei de sodiu. În hiperaldosteronism, datorită aşa-zisului fenomen de „scăpare" la nivelul tubului contort distal, retenţia de sodiu nu depăşeşte o valoare prag (Koto, 1984). Cercetări efectuate în ultimii ani au constatat că bolnavii cu sindrom nefrotic, spre deosebire de un lot de control, nu pot excreta la fel de repede şi cu un grad de osmolaritate urinară ridicat acelaşi volum de apă îngurgitat. Nivelul ADH-ului a scăzut numai în lotul de control, în timp ce la bolnavii cu sindrom nefrotic s-a observat că nivelul ADH-ului corelează invers cu volumul plasmatic şi

nu este influențat de osmolaritatea plasmatică (reglaj osmolaro-independent) (Usberti și colab., 1984). Rolul hormonului natriuretic atrial în sindromul nefrotic nu este cunoscut.

Angiotensina II intraglomerulară, prostaglandinele și sistemul bradikinină-kalikreină modifică rezistențele și fluxurile vasculare intrarenale și glomerulare. Angiotensina II, PGF_2 și tromboxanul A_2 provoacă vasoconstricție, în timp ce kalikretina și PGE_2 au efect vasodilatator (Fröhlich, 1985; Mavichak și Dirks, 1988). Analiza circulației renale cu krypton^{85} sau prin autoradiografii a arătat că redistribuția masei sanguine spre medulară crește retenția de sodiu (Jamison, 1973; Sparks și colab., 1973). În medulară se găsesc nefroni cu anse tubulare lungi și capilare peritubulare largi și avide de sodiu, astfel încît deplasarea fluxului sanguin renal dinspre corticală spre medulară determină creșterea retenției de sodiu.

Creșterea presiunii coloid-oncotice sau scăderea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor peritubulare mărește reabsorbția de sodiu și apă. În sindromul nefrotic, reabsorbția proximală de sodiu scade (Mavichack și Dirks, 1988). Modificarea forțelor fizice peritubulare distale crește rata reasorbției de sodiu, astfel încît tubul contort distal și colector reprezintă locul unde crește retenția de sodiu.

15.3. *Hiperlipoproteinemia*

Este prezentă în majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic. Toate clasele de lipide și lipoproteine cresc (Keane și Kasiske, 1990). Creșterea este inegală și influențată de sex, vîrstă, ascendență ereditară, sedentarism, dietă, obezitate, diabet zaharat, alte boli metabolice, starea funcțională a ficatului și a rinichiului, corticosteroizi, diuretice, beta-blocanți și debitul proteinuriei (Jensen, 1967; Massry și colab., 1983; Skorecki și colab., 1986). Determinantul principal este însă debitul proteinuriei (Cameron și colab., 1988). Deși profilul lipidogramei variază larg de la un caz la altul și paralel cu evoluția bolii, tipurile de hiperpoliproteinemie cele mai frecvent întîlnite după clasificarea lui Frederickson și Lese (1965) sînt IIa, IIb și V (Bernard, 1982; Keane și Kasiske, 1990; Gotto, 1990). Nu este clar de ce frecvența și gravitatea hiperlipoproteinemiei sînt reduse în sindromul nefrotic din LES și amiloidoză (Glassock și colab., 1986; Pollack și Pirani, 1987). Datorită gradului ridicat de variabilitate, hiperlipoproteinemia nu este un criteriu obligatoriu de diagnostic al sindromului nefrotic. În tabelul nr. 15.3 redăm un glosar de termeni, iar în tabelul nr. 15.4 proprietățile fizice și chimice ale lipoproteinelor.

Colesterolul total și componentele lui (colesterol liber și esterificat) cresc în formele medii și severe de sindrom nefrotic paralel cu proteinuria (Jensen, 1967). Fosfolipidele cresc cu o rată mai mică, astfel încît raportul colesterol/fosfolipide crește progresiv și în strînsă legătură cu nivelul proteinuriei (Cameron și colab., 1988). Trigliceridele cresc de regulă în formele severe de sindrom nefrotic (albuminemia sub 1 g%), independent de colesterol (Bernard, 1982). Acizii grași liberi rămîn în limite normale, dar datorită hipoalbuminemiei, fracția nelegată proteic este crescută. În concluzie, în formele moderate de sindrom nefrotic, creșterea colesterolului și a fosfolipidelor este redusă, în timp ce în formele severe, trigliceridele și raportul colesterol/lipide cresc proporțional mai mult decît fiecare separat.

Tabelul nr. 15.3

Glosar de termeni frecvent folosiți în legătură cu metabolismul lipidelor

Lipoproteine : complex molecular format din lipide și proteine
Apoproteină : componenta proteică din complexul lipoproteic, al cărei rol principal este de a solubiliza, transporta și fixa lipidele pe membrana celulară
Chilomicroni : particule de origine intestinală, cu dimensiuni mari (80—300 nm), bogate în trigliceride
VLDL (very low density lipoprotein) : lipoproteină cu densitate foarte mică și dimensiuni de 30—70 nm, de origine hepatică, bogată în trigliceride
IDL (intermed density lipoprotein) : lipoproteină cu densitate intermediară, bogată în trigliceride
LDL (low density lipoprotein) : lipoproteină cu densitate mică și dimensiuni de 20 nm, bogată în colesterol
HDL (high density lipoprotein) : lipoproteină cu densitate mare, dimensiuni de 2—10 nm, bogată în colesterol
LCAT (lecithin colesterol acyltransferase) : enzimă de origine hepatică ; convertește colesterolul liber în colesterol esterificat
LPL (lipoprotein lipase) : enzimă de origine hepatică care degradează VLDL în IDL și LDL
HMG CoAR (3-hidroxy, 3-methylglutaryl, coenzyme A reductase) : enzimă care catalizează sinteza colesterolului

Tabelul nr. 15.4

Structura chimică și caracteristicile fizice ale lipoproteinelor

Tipul de lipoproteină	Structura chimică (%)				Densitate	Mobilitate electroforetică
	Proteine	Trigliceride	Colesterol	Fosfolipide		
Chilomicronii	1—2	85—95	3—7	3—6	sub 0,94	origine
VLDL	6—10	50—65	20—30	15—20	0,94—1,006	pre-be
LDL	18—22	4—8	51—58	18—24	1,006—1,063	peta
HDL	45—55	2—7	18—25	26—32	1,063—1,21	alfa

Lipoproteinele sînt macromolecule sferice formate dintr-o componentă lipidică și una proteică. Componenta lipidică conține central trigliceride și colesterol esterificat, iar periferic colesterol liber și fosfolipide. Componenta proteică este întotdeauna situată periferic și joacă rol de ligand pentru receptorul celular, cofactor enzimatic, agent transportor și solubilizant al lipidelor (Kreisberg, 1987). Compoziția lipidelor și tipul proteinuriei (apoproteina) variază datorită structurii dinamice a lipoproteinelor. Lipoproteinele au fost împărțite arbitrar după densitate în : chilomicroni (sub 0,94), lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL, 0,94—1,006), lipoproteine remanente cu densitate intermediară (IDL, 1,006—1,019), lipoproteine cu densitate mică (LDL, 1,019—1,063) și lipoproteine cu densitate mare (HDL, 1,063—1,021) (Gotto, 1985 ; Schaefer și Levy, 1985 ; Scanu și Scandiani, 1991).

Apoproteinele sînt sintetizate de ficat și de intestin (tabelul nr. 15.5.). Datorită dimensiunilor reduse, unele apoproteine se pierd urinar. Apoproteina A—I face parte structural din chilomicroni și este cofactor pentru lecitin-colesterol-aciltransferaza (LCAT). Apoproteina A—II aparține de

Tabelul nr. 15.5

Principalele caracteristici ale apoproteinelor

Apoproteine	Greutate moleculară (D)	Rol structural în lipoproteine	Principala funcție
A—I	28000	Chilomicroni HDL	Cofactor al LCAT
A—II	17400	Chilomicroni HDL	Cofactor al lipazei hepatice
B—48	120000	Chilomicroni	
B—100	250000	VLDL LDL	Ligand al LDL
C—I	6300	Chilomicroni VLDL HDL	Cofactor al LCAT
C—II	8800	Chilomicroni VLDL HDL	Cofactor al LPL
C—III	8800	Cholomicroni VLDL HDL	Inhibitor al LPL
E	37000	Chilomicroni VLDL HDL	Ligand al lipoproteinelor

asemenea chilomicronilor, dar inhibă LCAT. Apoproteina B-48 se găsește în chilomicroni, iar B—100 în VLDL și LDL. Apoproteina B—100 este singurul tip de apoproteină din LDL; ea cuplează și reglează nivelul receptorilor celulari ai LDL. Apoproteinele C—I, C—II și C—III sînt prezente în chilomicronii, VLDL și HDL. Apoproteina C—I este cofactor pentru LCAT, C—II pentru lipo-protein-lipază (IPL), iar C—III inhibitor al LPL. Lipoproteina E aparține chilomicronilor, VLDL-remanent și HDL și controlează captarea hepatică a acestora (Cooper, 1985; Borwn și Goldstein, 1986). În sindromul nefrotic, deficitul de aproproteine secundar pierderilor urinare de proteine contribuie în mod clar la patogeneza hiperlipoproteinemiilor.

Numeroase studii clinice și experimentale au arătat că, în sindromul nefrotic, VLDL, IDL și IDL cresc, în timp ce HDL cresc, rămîn normale sau scad (Baxter și colab., 1960; Chopra și colab., 1971; Warwick și colab., 1990). Astfel, VLDL și IDL cresc numai în formele medii și severe

de sindrom nefrotic întrucît ambele au rol de transportori ai trigliceridelor. Totodată s-a constatat că nivelul de colesterol al VLDL și IDL crește, în timp ce nivelul apoproteinuriei C—II scade (Cameron și colab., 1988). Concentrația LDL crește precoce, încă din stadiul inițial al sindromului nefrotic, paralel cu creșterea nivelului colesterolului și al fosfolipidelor (Bernard, 1982). Valorile HDL sînt variabile în raport cu gravitatea sindromului nefrotic: normale sau chiar crescute în formele moderate și medii și scăzute datorită pierderilor urinare în formele severe. HDL au dimensiuni comparabile cu ale albuminei și pot trece ușor prin MBG (Felts și Mayerle, 1974). Proteinuria și riscul aterosclerozei coronariene corelează mai bine cu nivelul și tipul lipoproteinelor decît cu al lipidelor (tabelul nr. 15.6), de exemplu, hipercolesterolemia se asociază cu diverse tipuri de hiperlipoproteinemie, ale căror patogenitate și prognostic diferă substanțial. Există un așa-zis colesterol „bun", mobilizat din țesuturi, legat de HDL, și un altul „rău", aterogen, legat de LDL și VLDL (Gotto, 1983; Simons, 1986; Scanu și Scandiani, 1991).

Tabelul nr. 15.6

Profilul lipoproteinelor, lipidelor, tipul hiperlipoproteinemiei și riscul de aterogenicitate

Tipul hiperlipoproteinemiei		Lipoproteinele	Lipidele	Riscul de anterogenicitate
I		Chilomicroni VLDL N. LDL N.	Colesterol Trigliceride	0
II	II.A	VLDL N. LDL	Colesterol Trigliceride N.	++
	II.B	VLDL LDL	Colesterol Trigliceride	++++
III		Chilomicroni VLDL	Colesterol Trigliceride	+++
IV		VLDL LDL N.	Colesterol N. Trigliceride	+
V		Chilomicroni VLDL LDL N.	Colesterol Trigliceride	+++

Creșterea nivelului lipidelor și lipoproteinelor serice este rezultatul creșterii sintezei, reducerii catabolismului sau mobilizării acestora din depozite. Pe scurt, metabolismul lipidelor parcurge următoarele etape (fig. 15.3): grăsimile alimentare aduse în stadiul de trigliceride la nivelul intestinului sînt preluate sub formă de chilomicroni nou formați și degradate de LPL activată de apoproteina C—II în chilomicroni remanenți, acizi grași liberi și glicerol. Chilomicronii remanenți, cu apoproteine de tip

B—48 şi E, sînt captaţi de ficat şi descompuşi de lipaza hepatică în colesterol liber. Colesterolul liber celular inhibă 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimă -A-reductaza (HMGCoAR) şi blochează sinteza hepatică

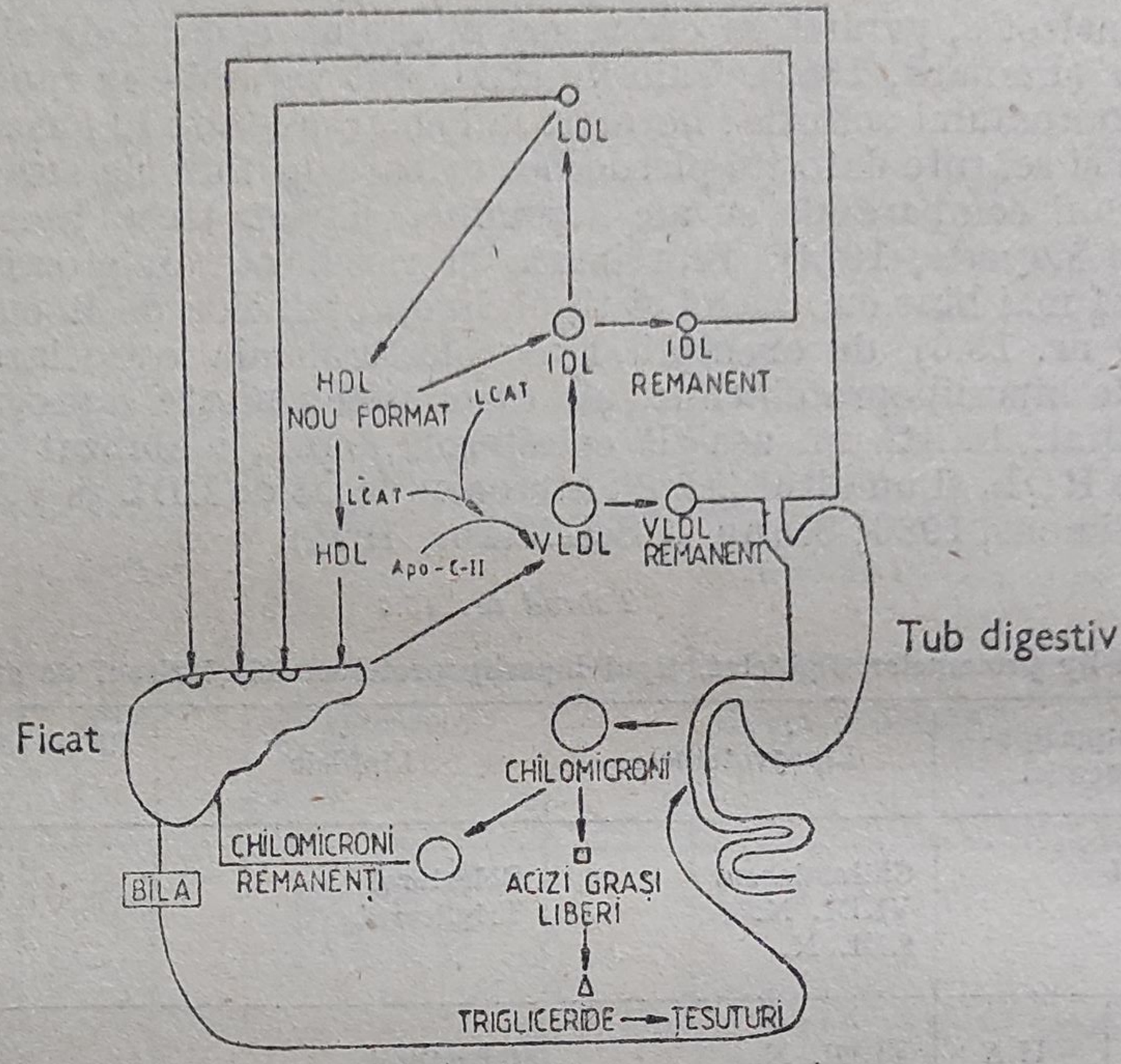


Fig. 15.3. — Metabolismul normal al lipoproteinelor.

de colesteral. Apoproteina E măreşte captarea hepatică a chilomicronilor remanenţi, în timp ce apoproteina C—III frînează procesul de internalizare. Acizii graşi liberi şi glicerolul proveniţi din chilomicronii nou-formaţi difuzează intracelular şi furnizează substratul energetic. În sfîrşit, o parte din colesterol, fosfolipide şi apoproteinele A—I, A—II şi C I—III sînt transferate către HDL, care, la rîndul lor, furnizează chilomicronilor colesterol esterificat şi apoproteina E necesară fixării pe hepatocite (Schaefer şi Levy, 1985; Joren şi colab., 1990).

VLDL sînt sintetizate de ficat şi metabolizate pe trei căi distincte. Prima cale este analoagă degradării chilomicronilor remanenţi, care, după acţiunea LPL, sînt captaţi de hepatocite. A doua cale, bine exprimată la cazurile cu hipertrigliceridemie, are în vedere captarea hepatică a VLDL prin intermediul unui receptor VLDL remanent. A treia cale asigură 50—80% din degradarea VLDL. Sub acţiunea LPL şi a lipazei hepatice activate de apoproteina C—II, trigliceridele sînt mobilizate progresiv din VLDL, astfel încît VLDL se transformă iniţial în IDL, iar în final, după ce a pierdut întreaga cantitate de trigliceride, în LDL. Apoproteinele E şi C din VLDL trec în HDL, în timp ce apoproteina B—100 rămîne în LDL. Apoproteina C—II este esenţială activării LPL şi provine din transformarea HDL nou-format în HDL. Atît chilomicronii, cît şi VLDL sînt prin-

cipalii transportori serici ai trigliceridelor, fiecare conținînd în jur de 50% trigliceride (Cooper, 1985).

LDL conține 45% colesterol și reprezintă principalul transportor plasmatic al acestuia. Majoritatea LDL provine din catabolismul VLDL și într-o mică măsură este sintetizat *de novo*, ca de exemplu în hipercolesterolemia familială forma homozigotă. Ficatul este principalul loc unde LDL sînt degradate. După fixarea apoproteinei B pe receptorul celular, LDL este captată și degradată enzimatic în colesterol liber. Colesterolul controlează activitatea HMGCoAR și nivelul receptorilor membranari. În afara ficatului, și alte celule periferice catabolizează LDL, dependent și independent de receptorii membranari înalt specifici ai LDL (Brown și Goldstein, 1986).

HDL provine din patru surse: ficat, intestin, catabolismul chilomicronilor și al VLDL. Funcția principală a HDL este de a prelua și transporta colesterolul liber din țesuturi la ficat. Sub acțiunea LCAT, colesterolul liber din HDL este esterificat și cedat ficatului prin intermediul unor proteine transportoare. Apoproteina C—II eliberată din HDL servește drept cofactor LPL. HDL este degradat hepatic și renal dar datorită dimensiunilor lor reduse în sindromul nefrotic o parte din HDL se pierde urinar. Nivelul HDL este mai mare la femei față de bărbați și crește după stimulare estrogenică (Schaefer și Levy, 1985). Numeroase studii epidemiologice au constatat că nivelul HDL corelează invers cu riscul aterosclerozei coronariene, HDL exercitînd un efect protectiv antiaterogen prin îndepărtarea colesterolului din țesuturi (Illingworth și Connor, 1985; Taylor și colab., 1987).

Acizii grași liberi provin din degradarea colesterolului și influențează cel puțin pe două căi metabolismul lipidelor: furnizează materia primă pentru sinteza hepatică de lipide și inhibă activitatea LPL. În sindromul nefrotic, nivelul acizilor grași liberi nelegați de proteine crește datorită hipoalbuminemiei, astfel încît o mai mare cantitate de acizi grași liberi, biologic activi, sînt disponibili.

În sindromul nefrotic, hiperlipoproteinemia este determinată de creșterea sintezei și alterarea degradării lipoproteinelor. Astfel, numeroase studii clinice și experimentale efectuate cu precursori lipidici, cu lipide și lipoproteine marcate radioactiv au demonstrat că în sindromul nefrotic *turn-over*-ul acidului mevalonic, al glicerolului, al LDL și al trigliceridelor este crescut (McKenzie și Nestel, 1968; Marsh și Sparks, 1979). Cercetări efectuate pe secțiuni de ficat și ficat izolat și perfuzat au arătat că sinteza hepatică de lipoproteine, în total sau pentru fiecare tip separat, crește și se dublează față de lotul martor, în paralel cu creșterea sintezei de albumine (Radding și Steinberg, 1960). Farly (1971) semnalează că șobolanii cu sindrom nefrotic au, spre deosebire de lotul de control, reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi hepatocitar încărcat cu precursori ai VLDL (Bernard, 1982). Întrucît albuminele și lipoproteinele (apoproteina) urmează aceeași cale de sinteză hepatocitară și pentru că între nivelul albuminemiei și al lipoproteinelor există o strînsă corelație de tip invers, s-a emis ipoteza că stimulul care determină creșterea sintezei de lipoproteine este nivelul redus al albuminemiei (Roseman și Smith, 1957; Newmark și colab., 1975). Cercetări ulterioare au constatat că gradul de corelație dintre nivelul hipoalbuminemiei și al hiperlipoproteinemiei variază (Heymann și colab., 1958) și că hiperlipoproteinemia este ameliorată atît de perfuzia cu albumină (Baxter

și colab., 1961) cît și de perfuzia cu diverși produși macromoleculari (dextran, polivinilpirolidonă), care cresc presiunea coloid-oncotică (Allen și colab., 1961; Rothschild și colab., 1961). Aceste observații au condus la concluzia că de fapt, stimulul care crește nemijlocit sinteza hepatică de lipoproteine este scăderea presiunii coloid-oncotice serice și intrahepatice (Dich și colab., 1973; Glassock, 1985; Korbert și Lewis, 1986). Studii recente au confirmat pe deplin că hipoalbuminemia crește sinteza hepatică de lipoproteine prin intermediul presiunii coloid-oncotice reduse și că variațiile de vîscozitate serică sau intrahepatică nu au nici un rol (Appel și colab., 1985).

Numeroase observații sugerează că și alți factori intervin în patogeneza hiperlipoproteinemiei din sindromul nefrotic. Astfel, s-a constatat că nivelul catabolismului VLDL, LDL și al trigliceridelor este scăzut (Gitlin și colab., 1956; McKenzie și Nestel, 1968). Studii clinice și experimentale au arătat că activitatea LPL, LCAT, a lipazei hepatice și nivelul HDL sînt reduse (Bernard, 1982; Massry și colab., 1983; Glassock, 1985). Activitatea LPL scade cu 30—60% și reduce rata de transformare a chilomicronilor și VLDL în IDL și LDL. Principalii factori care determină nivelul de activitate ai LPL sînt: cantitatea crescută de acizi grași liberi, pierderea urinară de glicozoaminoglicani și scăderea concentrației de apoproteină C II. Acizii grași liberi inhibă activitatea LPL. În sindromul nefrotic, datorită hipoalbuminemiei, cantitatea de acizi grași liberi nelegată proteic, biologic activă, crește și frînează acțiunea LPL (Cameron și colab., 1988). Glicozoaminoglicanii (orosomucoidul) sînt activatorii naturali ai LPL, iar apoproteina C II are rol de cofactor. Glicozoaminoglicanii și apoproteina C II se pierd urinar, astfel încît activarea LPL este redusă. Totodată, datorită pierderilor urinare de HDL și LCAT, mai puțină apoproteină C—II este transferată de la HDL la VLDL, dependentă de LCAT (Bernard, 1982; Glassock, 1985).

LCAT esterifică colesterolul, transformă HDL nou format în HDL și eliberează apoproteina C II, degradează VLDL și IDL remanenți bogați în trigliceride în LDL (Massry și colab., 1983; Glassock, 1985). Scăderea activității LCAT determină creșterea trigliceridelor, colesterolului, VLDL și IDL. În sindromul nefrotic, nivelul de activitate LCAT este redus datorită pierderilor urinare de LCAT și inactivării LCAT de către izolecitina nelegată de albumine (Cameron, 1988).

Nivelul HDL este crescut, normal sau redus în formele severe de sindrom nefrotic. Factorii care determină scăderea HDL sînt: pierderea urinară de HDL și reducerea activității LCAT (Felts și Mayerle, 1974; Bernard, 1982). Întrucît HDL transportă colesterol de la țesuturi la ficat și furnizează apoproteina C II necesară degradării VLDL și IDL remanent bogate în trigliceride, deficitul de HDL provoacă creșterea colesterolului, a VLDL și a IDL (Cooper, 1985; Schaefer și Levy, 1985).

În concluzie, în sindromul nefrotic, mai multe mecanisme sînt implicate în patogeneza hiperlipidemiei și hiperlipoproteinemiei. Mecanismul principal este reprezentat de creșterea sintezei hepatice de lipide și apoproteine. Scăderea catabolismului lipidelor joacă rol complementar. Hipoalbuminemia este factorul determinant: *crește* sinteza hepatică de lipide și aproproteine, prin intermediul presiunii coloid-oncotice scăzute și a acizilor grași liberi nelegați de proteine, biologic activi, disponibili sintezei hepatice de lipide; totodată scade catabolismul lipoproteinelor prin inactivarea

LPL și LCAT de către acizii grași liberi și respectiv lizolecitina nelegată de albumine. În formele moderate de sindrom nefrotic crește colesterolul și LDL, în timp ce în formele severe cresc colesterolul, trigliceridele, VLDL, IDL, LDL și scade HDL.

Efectele hiperlipoproteinemiei sînt controversate. După unii autori, prevalența *cardiopatiei ischemice* este mai mare la bolnavii cu sindrom nefrotic (Berlyne și Mallick, 1979 ; Mallick și Short, 1981), în timp ce după alți autori acest risc este redus sau nu există (Cameron și colab., 1979). Studiul epidemiologic de la Framingham și alte cercetări asemănătoare au demonstrat cu certitudine că riscul cardiopatiei ischemice este semnificativ mai mare la subiecții cu hipercolesterolemie (Glueck, 1983 ; Castelli, 1984 ; Tyroler, 1984 ; Gotto, 1991). Studii ulterioare au arătat că prevalența cardiopatiei ischemice se corelează mai bine cu tipul hiperlipoproteinemiei decît cu nivelul colesterolului *per se* (tabelul 15.6) (Levy, 1983 ; Simons, 1986 ; Stampfer și colab., 1991). Într-adevăr, gradul de aterogenicitate al lipoproteinelor diferă semnificativ între VLDL, LDL și HDL : VLDL și LDL au capacitate aterogenă crescută și deci hiperlipoproteinemiile II B și III sînt puternic asociate cardiopatiei ischemice, în timp ce HDL, dimpotrivă, este invers corelată și are semnificație de antifactor de risc al cardiopatiei ischemice (Gordon și colab., 1977 ; Lewis, 1983 ; Peters și colab., 1985 ; Taylor și colab., 1987 ; Denke și colab., 1990 ; Wong și colab., 1991).

Discrepanțele observate între studii privind riscul cardiopatiei ischemice în sindromul nefrotic se explică prin lipsa de omogenitate între loturi în ceea ce privește tipul și durata hiperlipoproteinemiei. Astfel, în formele moderate de sindrom nefrotic și cu răspuns terapeutic bun, LDL crește puțin și pasager, iar HDL poate fi normal sau chiar crescut, așa încît riscul cardiopatiei ischemice este redus sau nul. În formele severe de sindrom nefrotic, LDL și VLDL cresc considerabil, iar HDL scade, așa încît riscul cardiopatiei ischemice este mai mare la această categorie de bolnavi.

15.4. *Lipiduria*

Lipiduria corelează mai bine cu nivelul proteinuriei decît cu al hiperlipoproteinemiei (Bernard, 1982). Lipidele urinare sînt reprezentate de colesterol, colesterol esterificat, acizi grași și grăsimi neutre libere sau incorporate în cilindrii sau celule epiteliale descuamate. Prezența cristalelor de colesterol esterificat în celulele epiteliale tubulare descuamate creează aspectul microscopic al „crucilor de Malta" (cristale birefringente).

15.5. *Accidentele tromboembolice*

Sînt frecvent întîlnite în sindromul nefrotic : majoritatea bolnavilor au hipercoagulabilitate, 5—54% prezintă tromboza venelor renale și 8—44% dezvoltă complicații tromboembolice în afara venelor renale (Llach, 1982 ; Massry și Vaziri, 1983 ; Cameron și colab., 1988). Cei mai mulți dintre bolnavi sînt asimptomatici sau au simptomatologie frustă, astfel încît diagnosticul este ignorat adesea *intra vitam*. Accidentele tromboembolice au prognostic prost. Tromboza venelor renale agravează sindromul nefrotic, în timp ce tromboza și embolia pulmonară sau cerebrală sînt adesea letale.

15.5.1. Hipercoagulabilitatea

Este un concept fiziopatologic care definește tendința crescută a sîngelui de a coagula. În condiții normale, fluiditatea sîngelui este asigurată de predominanța sistemului fibrinolitic în raport cu factorii coagulării. În sindromul nefrotic, echilibrul este deplasat spre coagulare datorită: scăderii nivelului antitrombinei III și a sistemului fibrinolitic, creșterii numărului și activității trombocitelor, prezenței leziunilor endoteliale, creșterii vîscozității sanguine, hiperlipemiei, tratamentului cu corticosteroizi, stazei venoase etc. (fig. 15.4.) Deși în sindromul nefrotic hipercoagulabilitatea

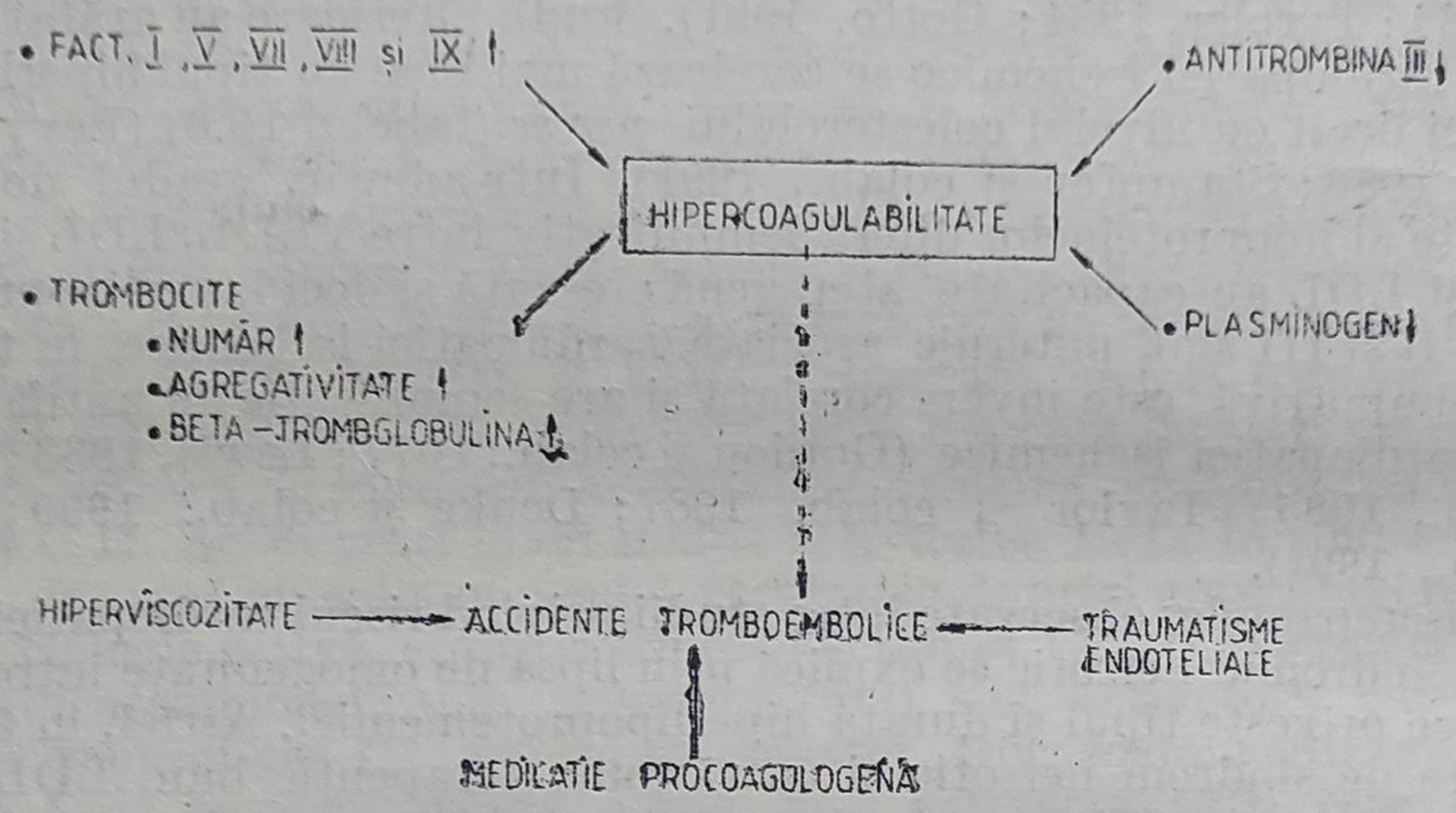


Fig. 15.4. — Mecanismele fiziopatologice incriminate în apariția accidentelor tromboembolice din sindromul nefrotic.

și accidentele tromboembolice coexistă, nu știm în ce măsură hipercoagulabilitatea provoacă tromboembolii (Kauffman și colab., 1978; Llach, 1982; Cameron și colab., 1988).

15.5.1.1. Numeroase studii clinice și experimentale au arătat că în sindromul nefrotic, nivelul factorilor I, II, V, VII, VIII și X crește direct proporțional cu nivelul colesterolului și invers proporțional cu nivelul albuminemiei (Kendall și colab., 1971; Llach, 1983; Cameron, 1984; Rostocker și colab., 1988). Factorul VIII crește cu pînă la 200% (Skorecki și colab., 1986). Fibrinogenul crește proporțional mai puțin, dar la majoritatea bolnavilor (Cameron și colab., 1988). Fibrinogenul (330.000 D), factorul V (350 000 D) și VIII (840 000 D) au origine hepatică și, datorită greutății moleculare ridicate, nu se pierd urinar. Caracterul direct al corelației dintre fibrinogen, factorul V și VIII și colesterolemie și invers față de albuminemie sugerează că factorii coagulării cresc datorită sintezei hepatice crescute, prin același mecanism prin care hipoalbuminemia mărește producția hepatică de lipoproteine. Totodată, în sindromul nefrotic secundar bolilor inflamatorii sau neoplazice, sinteza hepatică de fibrinogen crește în contextul creșterii producției de reactanți ai fazei acute ai inflamației.

Datorită dimensiunilor reduse, factorii IX (55 000 D), XI (160 000D) și XII (79 000D) se pierd urinar în formele medii și severe de sindrom

nefrotic (Handley şi Lawrence, 1967; Natelson şi colab., 1970; Lange şi colab., 1974). Deficitul factorilor IX, XI şi XII este redus şi practic nu contrabalansează efectul procoagulant al creşterii celorlalţi factori. Factorul XII Hagemann împreună cu sistemul kalikreină-kininogen cu greutate moleculară mare activează fibrinoliza, astfel încît, de fapt, scăderea nivelului factorului XII Hagemann are în anumite condiţii efect procoagulant (Saito şi colab., 1981). Pierderea urinară a factorilor IX şi II este controversată şi probabil lipsită de importanţă practică (Vaziri şi colab., 1984; Cameron şi colab., 1988; Rostocker, şi colab., 1988).

15.5.1.2. *Antitrombina III*, proteina *C* şi *S* sînt inhibitori naturali ai proteazelor din cascada coagulării. Antitrombina III inhibă acţiunea factorilor II, X, XI şi XII activaţi, iar proteina C factorii V şi VIII activaţi (fig. 15.5). Proteina S este cofactor al proteinei C. Deficitul congenital al antitrombinei III, al proteinei C sau S creşte semnificativ coagulabilitatea sîngelui şi riscul accidentelor tromboembolice (Marder şi

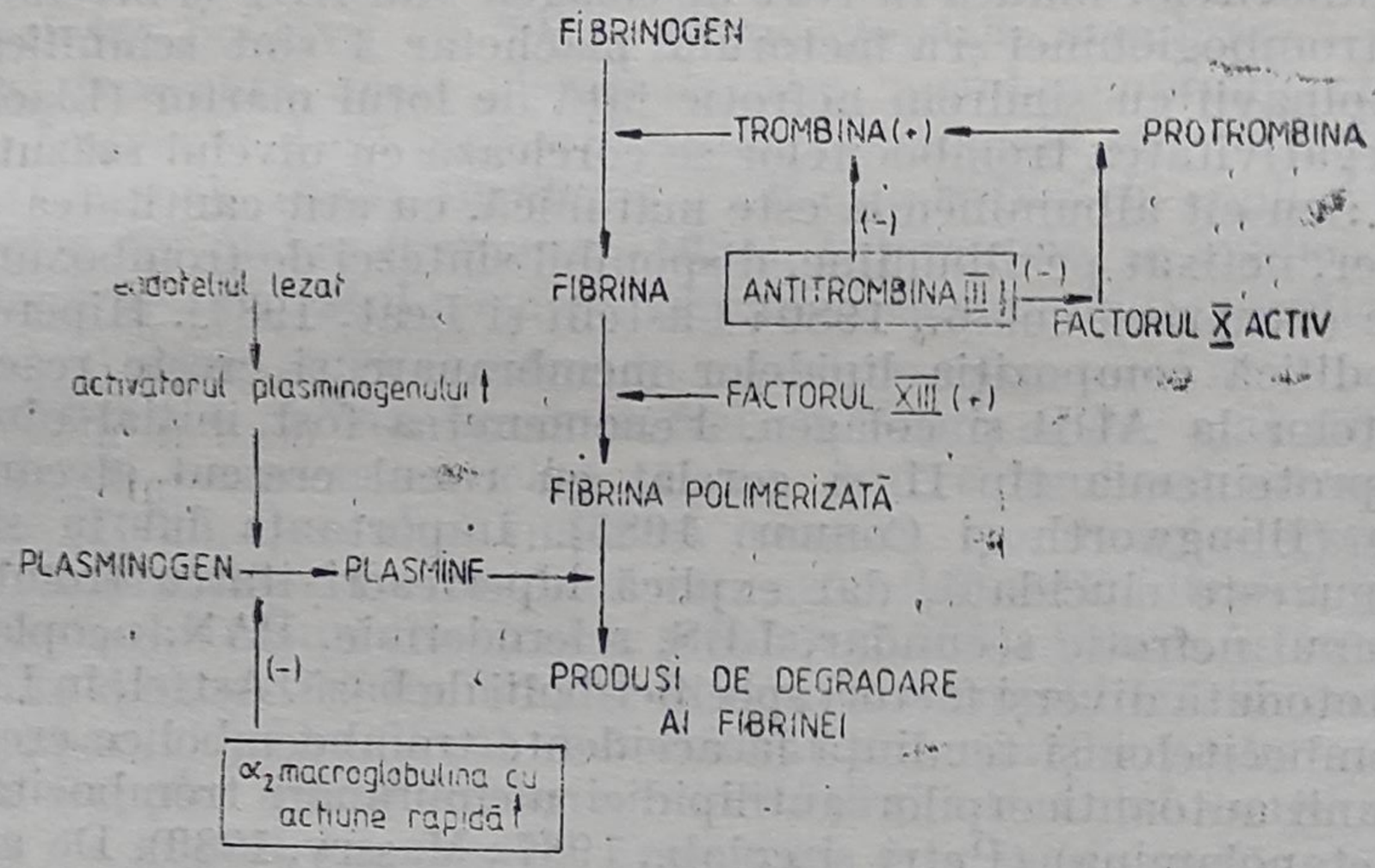


Fig. 15.5. — Nivelul de acţiune al antitrombinei III şi al antiplasminelor în procesul de fibrinoliză.

colab., 1982). Peste 2/3 dintre membrii familiei bolnavilor cu deficit congenital al antitrombinei III şi nivelul antitrombinei III sub 50% au complicaţii tromboembolice (Marciniak şi colab., 1974). Datorită greutăţii moleculare reduse, antitrombina III (68 000 D) se pierde urinar. În sindromul nefrotic, antitrombina III scade paralel cu albuminemia şi invers proporţional cu debitul proteinuriei. Kauffman constată la 8 din 9 bolnavi cu tromboza venelor renale scăderea antitrombinei III cu cel puţin 70% (Kauffman şi colab., 1978). De asemenea, în sindromul nefrotic, nivelurile proteinelor C (Rostocker şi colab., 1988) şi S (Vigano D'Angelo şi colab., 1987) scad în strînsă corelaţie cu debitul proteinuriei, datorită pierderilor urinare.

15.5.1.3. *Activitatea fibrinolitică* în sindromul nefrotic este redusă. Astfel, nivelul plasminogenului scade în contextul pierderilor urinare de proteine (Llach, 1982). De asemenea, activitatea plasminei este modificată

de scăderea nivelului factorului XII Hagemann și de creșterea concentrației alfa-2-antiplasminei rapide (Rostocker și colab., 1988).

În concluzie, creșterea sintezei hepatice de factori V, VIII, X și de alfa-2-antiplasmină rapidă și pierderea urinară a antitrombinei III, a proteinelor C și S, și a factorului XII Hagemann generează o stare de hipercoagulabilitate, confirmată prin teste de laborator. Nu știm însă în ce măsură tromboemboliile din sindromul nefrotic sînt determinate de creșterea nivelului unora dintre factorii coagulării și de scăderea activității fibrinolitice.

15.5.1.4. În sindromul nefrotic, *trombocitele* suferă modificări cantitative și calitative independente de boala de bază și de stadiul funcției renale. Astfel, numărul trombocitelor crește moderat, mai ales în glomerulopatiile de tip membrano-proliferativ sau cu scleroză glomerulară segmentară (Tomura și colab., 1984 ; Cameron și colab., 1988). Numeroase studii au arătat creșterea adezivității și agregativității trombocitare. Agregarea trombocitelor indusă *in vitro* de colagen sau ADP și nivelurile serice ale beta-tromboglobinei și a factorului plachetar 4 sînt semnificativ mai mari la bolnavii cu sindrom nefrotic față de lotul martor (Llach, 1982). Hiperagregativitatea trombocitelor se corelează cu nivelul scăzut al albuminemiei : cu cît albuminemia este mai mică, cu atît cantitatea de arahidonat liber, nefixat pe albumine, disponibil sintezei de tromboxan A_2, este mai mare (Stuart și colab., 1980 ; Castelli și Leat, 1984). Hipercolesterolemia modifică compoziția lipidelor membranare și crește reactivitatea trombocitelor la ADP și colagen. Fenomenul a fost inițial observat în hiperlipoproteinemia tip II și corelat cu riscul crescut al cardiopatiei ischemice (Illingworth și Connor, 1985). Importanța lui în sindromul nefrotic nu este elucidată, dar explică hiperreactivitatea trombocitelor. În sindromul nefrotic secundar, LES, sclerodermie, PAN, neoplasme etc. intervin totodată diverși factori specifici bolii de bază. Astfel, în LES, agregarea trombocitelor și tendința la accidente tromboembolice crește datorită acțiunii autoanticorpilor antilipidici membranari trombocitari (antifosfotidiletanolamina) (Petri și colab., 1987 ; Massry, 1989). De asemenea, diverse substanțe secretate de celulele canceroase induc sau măresc agregativitatea trombocitelor. Hiperagregativitatea trombocitară explică frecvența crescută a trombozelor arteriale în sindromul nefrotic și nu joacă nici un rol în patogeneza trombozelor venoase.

15.5.2. Tromboza venelor renale (TVR)

A fost considertă inițial drept cauză a sindromului nefrotic. Ulterior s-a constatat că, de fapt, sindromul nefrotic precede TVR și că majoritatea bolnavilor cu TVR aparent primară au glomerulopatii confirmate biopsic. Bolnavii cu TVR secundară neoplasmelor digestive, renale etc. fac rareori sindrom nefrotic și de importanță redusă. Cercetări experimentale au arătat că 20% dintre șobolanii cu nefrită Heymann și sindrom nefrotic dezvoltă TVR. Aceste observații conduc la concluzia că TVR este sceundară sindromului nefrotic și nu invers (Llach, 1982 ; Cameron și colab., 1988 ; Massry și Vaziri, 1989).

Frecvența TVR în sindromul nefrotic variază, după diverși autori, între 5—54% (Benett, 1975 ; Llach, 1982 ; Massry și colab., 1983 ; Came-

ron, 1984). Incidența crescută a trombozei în sectorul venos renal se explică prin caracterul concentrat al sîngelui venos renal și prezența unor peptide coagulogene de origine glomerulară. Filtrarea glomerulară concentrează sîngele venos renal în raport cu alte sectoare. Totodată reactanții inflamației și produșii de degradare glomerulară au efect coagulogen (Cameron, 1984).

Incidența TVR este mai mare în sindroamele nefrotice primare față de cele secundare. Astfel, probabilitatea TVR este de 1/4 în sindromul nefrotic primar și de 1/10 în formele secundare (Glassock, 1985). LES și amiloidoza furnizează peste jumătate din totalul TVR din sindroamele nefrotice secundare (Aple și colab., 1976; Llach, 1982; Skorerecki și colab., 1986). Frecvența mai mare a TVR în LES față de alte boli cu sindrom nefrotic se explică prin prezența autoanticorpilor antitrombocitari procoagulanți anti-fosfodietanolamină și prin tratamentul intensiv cu corticosteroizi (Rapaport și Feinstein, 1987; Petri și colab., 1987; Ballow și Austin, 1989).

Riscul TVR diferă în raport cu tipul histologic al glomerulopatiei. Astfel, printre bolnavii cu TVR, glomerulopatia membranoasă este de 3 ori mai frecventă decît glomerulopatia membranoproliferativă și de 6 ori mai frecventă decît glomerulopatia mezangială sau cu scleroză segmentară (Glassock, 1985). Incidența TVR este redusă la copii și în sindromul nefrotic din diabet (Cameron, 1984). Diferențele se explică prin profilul etiologic și substratul histologic diferit al sindromului nefrotic la copil.

Tabloul clinic al TVR diferă în raport cu caracterul acut sau cronic, uni- sau bilateral al trombozei. Astfel, în forma *acută*, mai frecventă la copii și tineri, se remarcă febră (15%), durere lombară intensă (30%), hematurie (10%), flancul și rinichiul omonim trombozei dureros (17%), și agravarea proteinei. În tromboza venoasă bilaterală, filtratul glomerular scade în 30% din cazuri (Rostocker și colab., 1988). Urografia intravenoasă are valoare diagnostică limitată și evidențiază rinichi cu dimensiuni crescute și aparat pielocaliceal distorsionat sau rinichi unilateral „mut". Ecografia Doppler relevă scăderea velocității și a fluxului venos renal proporțional cu gradul trombozei. Tromboza este confirmată și localizată cu ajutorul clișeelor radiologice tardive de întoarcere venoasă a arteriografiei renale și, cu mai multă precizie, de venografia selectivă renală. Examenul tomografic computerizat nu vizualizează satisfăcător venele renale, dar poate descoperi un eventual factor compresiv extrinsec venelor renale (tumori, adenopatii etc.)

Forma *cronică* de TVR este mai frecventă la vîrstinici. Debutul este insidios, greu de recunoscut clinic. Majoritatea bolnavilor sînt asimptomatici. Uneori, embolia pulmonară inaugurează scena clinică. În tot cursul bolii se apreciază că 40% dintre bolnavi fac embolii pulmonare, unele cu punct de plecare extrarenal (venele gambelor sau ale micului bazin). De cele mai multe ori, embolia pulmonară este cronică, bilaterală, depistată prin examen radiografic și a scintigrafic pulmonar. Sensibilitatea și specificitatea radiografiei și a scintigrafiei pulmonare sînt reduse, astfel încît diagnosticul de embolie pulmonară nu poate fi stabilit cu precizie decît pe baza arteriografiei pulmonare. În formele cu tromboză unilaterală cronică se remarcă, de aceeași parte cu tromboza: edem, varicocel, tromboflebită, durere lombară. Urografia intravenoasă este în majoritatea cazurilor normală, întrucît circulația venoasă colaterală preia fluxul venos și pre-

vine formarea edemului renal. Diagnosticul este confirmat de venografia selectivă renală.

Prognosticul TVR este infaust atit datorită agravării funcţiei renale în forma acută cit şi datorită riscului emboliilor pulmonare în forma acută şi cronică.

15.5.3. Tromboza venelor extrarenale

Survine cu o frevcenţă variabilă, cuprinsă între 8—44%, în raport cu metodologia de diagnostic folosită. Incidenţa accidentelor tromboembolice este semnificativ mai mică la copii (1,8%) faţă de adulţi (8—44%). Cele mai frecvent afectate sînt venele profunde ale gambei (25%). Tromboza este recunoscută clinic numai la jumătate din cazuri (Cameron şi colab., 1988). În 19% din cazuri, scintigrama pulmonară relevă alterarea perfuziei cimpurilor latero-bazale pulmonare, probabil secundară emboliilor pulmonare. Frevcenţa emboliei pulmonare acute este redusă atît la adulţi, cit mai ales la copii (Llach, 1982). Ocazional s-au descris tromboze localizate la nivelul venelor micului bazin, mezenterice, subclavie, axilară, jugulară, portă şi pulmonară *in situ* (Massry şi Vaziri).

15.5.4. Tromboza arterială

A fost semnalată atît la adulţi (2—3%) , cît şi la copii (0,7%). Arterele cele mai frecvent afectate sînt: mezenterice, femurală, axilară, renală, coronariană, cerebrală etc.

În concluzie, date clinice şi experimentale demonstrează că în sindromul nefrotic majoritatea bolnavilor au stare de hiper-coagulabilitate. Frecvenţa accidentelor tromboembolice venoase şi arteriale este mai mare decît la restul populaţiei, mai ales în teritoriul venos renal. Prognosticul este prost, astfel încît se impune profilaxia complicaţiilor tromboembolice mai ales la bolnavii care folosesc medicamente procoagulante (corticosteroizi, diuretice etc.).

15.6. *Rezistenţa faţă de infecţii*

Scade în sindromul nefrotic. Înaintea antibioterapiei, infecţiile erau principala cauză de deces a copiilor cu sindrom nefrotic (43—80%). Astăzi, mortalitatea prin infecţii a scăzut simţitor, dar a rămas cea mai importantă cauză de deces în primele luni de la depistarea bolii (Cameron şi colab., 1988). Germenii cei mai frecvent incriminaţi sînt acei care pentru fagocitoză necesită oponizare: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella aerobacter*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli*. Deoarece stafilococul poate fi opsonizat independent de proteina B, deficitară în sindromul nefrotic, incidenţa infecţiilor stafilococice este redusă (Bernard, 1982; Glassock, 1985). Infecţiile sînt localizate preponderent pleuropulmonar, peritoneal şi în ţesutul subcutanat edemaţiat. Susceptibilitatea acestor teritorii faţă de infecţii se explică prin particularităţi morfofuncţionale locale şi scăderea preponderentă a claselor de imunoglobuline IgG şi IgA care asigură protecţia seroaselor şi a mucoaselor (Glassock, 1985). Infecţiile sînt mai frecvente la copii, probabil datorită lipsei de imunizare

naturală. Incidența crescută a infecțiilor în sindromul nefrotic cu leziuni minime este determinată de prezența bolii în majoritatea cazurilor la copii și de dereglările imune din această glomerulopatie : activitate redusă a limfocitelor T ajutătoare, scăderea marcată a nivelului IgG și C_4 etc. (Glassock și colab., 1986).

Principalii factori care cresc susceptibilitatea bolnavilor cu sindrom nefrotic față de infecții sînt : scăderea rezistenței locale nespecifice și alterarea mecanismelor imune. Deficiența imună în sindromul nefrotic este plurifactorială : diminuarea reactanților imuni prin pierderi urinare și catabolism crescut, sinteză hepatică deficitară a acestora, denutriție, deficit de oligoelemente (Zn, Fe etc.), terapie imunosupresivă (corticosteroizi, ciclofosfamidă etc.), dereglări imune în cadrul bolii de bază (LES, limfoame, neoplasme etc.).

15.6.1. Imunoglobulinele

Suferă modificări cantitative și calitative în sindromul nefrotic. Modificările diferă în raport cu tipul de glomerulopatie, gravitatea sindromului nefrotic, stadiul funcției renale, boala de bază etc. În ultimă instanță, nivelul imunoglobulinelor este dat de raportul dintre rata producției și rata dispariției prin consum, catabolism și pierderi urinare. Cele mai importante modificări se observă în sindromul nefrotic din glomerulopatia cu leziuni minime. Astfel, IgG scade în medie cu 20%, IgA scade cu 50%, în timp ce IgM crește cu 20%, iar IgE crește cu o rată variabilă (Giangiacomo și colab., 1975; Glassock, 1985 Glassock și Massry, 1989). Scăderea IgG este multifactorială. Datorită dimensiunilor relativ reduse, IgG se pierd urinar, preponderent subclasele cu punct izoelectric scăzut (anionice). Discrepanța dintre caracterul benign al proteinuriei și deficitul important de IgG, precum și scăderea asimetrică a subclaselor de IgG sugerează că și alți factori, în afara pierderilor urinare, contribuie la diminuarea nivelului IgG. Pornind de la creșterea importantă a IgM, s-a emis ipoteza că, în glomerulopatia cu leziuni minime, disfuncția limfocitelor T ajutătoare afectează mecanismul de conversie a sintezei de la IgM la IgG, caracteristic plasmocitelor în curs de maturare (Gaiangia como și colab., 1975; Roitt și Cocke, 1987). Totodată s-a relevat creșterea cataboismului IgG (Waldmann și colab., 1972). În timpul remisiunii sindromului nefrotic, valorile imunoglobulinelor se întorc parțial la normal: IgG crește cu 60%, iar IgA cu 90%. Nivelul IgM rămîne însă în continuare crescut (Cameron și colab., 1988).

Odată cu scăderea filtratului glomerular, sinteza de imunoglobuline este inhibată de produșii de catabolism neeliminați, care exercită efect imunosupresiv (Cheigh și colab., 1983; Roskova și colab., 1984). Nivelul imunoglobulinelor variază în raport cu boala de bază. Astfel, în glomerulopatia mezangioproliferativă Berger, nivelul IgA este semnificativ crescut, în timp ce în glomerulopatiile secundare crioglobulinemiilor sau sindroamelor limfoproliferative, nivelul IgG poate fi crescut datorită sintezei ridicate (Egido și colab., 1983; Druet și colab., 1984; Jacquot și colab., 1987).

15.6.2. Complementul seric

Scade prin consum, pierderi urinare sau sinteză deficitară. Toate aceste trei mecanisme intervin cu o pondere diferită de la o glomerulopatie la alta și în raport cu etiologia glomerulopatiei. În tabelul nr. 6.6. (pg. 74) sînt redate principalele glomerulopatii în care C scade, prin consum, în procesul de formare a CI. Cele mai importante scăderi ale C prin consum se observă în LES, crioglobulinemii și în glomerulopatia membranoproliferativă (Glassock și colab., 1986, Balow și colab., 1987; Jacquot și colab., 1987). În unele forme de LES, hipocomplementemia este secundară deficitului congenital de C_4, C_2 sau factor B (Praz și colab., 1984). Totodată, creșterea permeabilității glomerulare provoacă pierderea unora dintre factorii C. Astfel, în glomerulopatia cu leziuni minime, C_{1q} scade în strînsă corelație cu pierderile urinare de IgG și albumina. De asemenea, datorită greutății moleculare relativ reduse, factorul B (80 000D) este filtrat glomerular la majoritatea bolnavilor cu sindrom nefrotic peste capacitatea de sinteză hepatică. Deficitul factorului B este frecvent și asociat cu riscul infecțiilor cu coci și bacili Gram-negativi și încapsulați (Bernard, 1982).

15.6.3. Funcția limfocitelor

Este scăzută în sindromul nefrotic (Tolokoff-Rubin și Rubin, 1990). Astfel, testele *in vitro* de stimulare a blastogenezei cu fitohemaglutinină sau cu diverse antigene bacteriene sau micotice au relevat o scădere semnificativă a reactivității leucocitelor bolnavilor cu sindrom nefrotic (Cameron și colab., 1988). De asemenea s-a constatat diminuarea capacității de fagocitoză a polimorfonuclearelor și mononuclearelor (Zembala, 1981; Hricik și Smith, 1986; Ruiz și colab., 1990). Printre factorii incriminați în alterarea funcției limfocitelor, cei mai importanți sînt: creșerea nivelului IDL și LDL cu efect imunosupresiv, prezența anticorpilor antilimfocitari (LES), deficitul de Zn și al factorului de creștere, creșterea activității limfocitelor T supresoare în stadiul uremic (Malich și colab., 1982; Raskova și colab., 1984; Glassock, 1985; Glassock și Massry, 1989).

În concluzie, infecțiile rămîn o complicație redutabilă în sindurom) nefrotic, favorizate în principal de deficitul de IgG și factor B. Germenii cei mai frecvent incriminați sînt cocii și bacilii Gram-negativi incapsulați. Categoria de subiecți cu risc crescut sînt copiii tratați intensiv cu imunosupresoare.

15.7. *Tulburările metabolice*

Sînt determinate de pierderea urinară a proteinelor transportoare de hormoni și a hormonilor însăși. Majoritatea hormonilor sînt fixați pe proteine plasmatice, care joacă rol de rezervor imediat al hormonilor liberi, biologic activi. Pierderea proteinelor transportoare reduce nivelul total al hormonilor și capacitatea de fixare a transportorului, în timp ce componenta liberă, nelegată proteic, crește, dacă, datorită dimensiunilor reduse, nu se pierde urinar. Testele funcționale de inhibiție sau excitație rămîn în limite normale. De cele mai multe ori, modificările nu au expresie clinică fiind vorba de o așa-zisă insuficiență hormonală chimică.

15.7.1. Hormonii tiroidieni

Datorită dimensiunilor relativ reduse, triiodtironina (T_3), tiroxina (T_4) şi globulina fixatoare de T_4 se pierde urinar. Din acest motiv, nivelurile T_3, T_4 şi al globulinei fixatoare de T_4 scad în sindromul nefrotc (Alfrasiabi şi colab., 1979). Totodată, capacitatea de fixare a T_3 şi T_4 scade, iar T_3 şi T_4 liberi, nefixaţi proteic, cresc. Radiocaptarea tiroidiană, precum şi testul de stimulare cu TSH sînt în limite normale (Hricik şi Smith, 1986). Bolnavii sînt eutiroidieni şi nu necesită tratament substitutiv.

I.5.7.3. Globulina fixatoare de cortizol

Globulina fixatoare de cortizol scade în sindromul nefrotic, secundar creşterii filtrării glomerulare a proteinelor. Datorită acestui fapt, cortizolul liber, biologic activ, creşte în raport cu fracţia legată proteic. Nu s-au observat consecinţe clinice.

15.7.3. Metabolismul calciului

Este profund alterat în sindromul nefrotic, independent de starea funcţională a rinichiului. Astfel, numeroase studii au arătat că bolnavii cu sindrom nefrotic şi rinichiul compensat funcţional au hipocalcemie, hipocalciurie, scăderea absorbţiei intestinale de calciu, răspuns deficitar al scheletului la PTH, modificări clinice, radiologice şi histologice de tip osteomalacie şi osteită fibroasă chistică (Goldstein şi colab., 1977; Malluche şi colab., 1979; Bernard, 1982). Scăderea nivelului calciului ionic, nelegat proteic, sugerează că hipocalcemia recunoaşte şi alte cauze decît pierderea urinară a fracţiei legate de albumine (Glassock, 1985). Astfel, s-a constatat că, în sindromul nefrotic, principala cauză a hipocalcemiei este pierderea urinară a globulinei fixatoare de 25—OH-cole-calciferol (65 000 D). Deşi nivelul 25-OH-colecalciferolului liber creşte, în final, datorită pierderii urinare, nivelurile de 1—25—dihidroxi şi 24—25—dihidroxicolecalciferol scad (Schmidt şi colab., 1977); Massry, 1989). Secundar deficitului real de 1—25—dihidroxicolecalciferol scade absorbţia intestinală a calciului şi capacitatea PTH de a mobiliza calciu din oase. Hipocalcemia interesează inclusiv fracţia ionizată a calciului. Scăderea calciului ionic stimulează prin mecanism *feed-back* secreţia de PTH. Deşi PTH-ul creşte, calciuria este scăzută, posibil prin creşterea reabsorbţiei tubulare (Bernard, 1982). Nivelul ridicat al PTH generează osteită fibroasă chistică, confirmată biopsic în unelecazuri (Glassock, 1985). Carenţa proteică şi nivelul scăzut al calcemiei explică osteomalacia, observată radiologic şi confirmată biopsic (Malluche şi colab., 1979). Cazurile care ajung în stadiul de insuficienţă renală cronică avansată asociază modificările metabolismului calcic din uremie cu agravarea osteodistrofiei (Barragry şi colab., 1977; Massry, 1989).

15.8. *Oligoelementele*

Majoritatea elementelor de origine metalică circulă în plasmă legate de proteine. Proteinele transportoare, care totodată joacă rol de rezervor imediat, au dimensiuni moleculare relativ mici, astfel încît la bolnavii cu

sindrom nefrotic se pierd urinar. În cele din urmă, hipometalemia este secundară pierderii urinare a proteinei transportoare și a metalelor înseși.

15.8.1. Fierul

Circulă în cea mai mare parte fixat pe transferină. Transferina este saturată, în condiții normale, în proporție de 30—40% cu fier. Datorită dimensiunilor reduse, transferina (80 000 D) se pierde urinar chiar și în formele moderate de sindrom nefrotic (Cartwright și colab., 1954). Sideremia și capacitatea de saturare a transferinei scad direct proporțional cu debitul proteinuriei. Secundar, catabolismul fracționat al transferinei crește (Bernard, 1982). Pierderile medii urinare de fier sînt de 0,5 mg/zi și ocazional ajung la 1 mg/zi (Rifkind și colab., 1961). Din punct de vedere clinic, bolnavii cu sindrom nefrotic au anemie hipocromă microcitară, rezistentă la tratamentul oral cu fier.

15.8.2. Cuprul

Este legat aproape în întregime de ceruloplasmină. Ceruloplasmina (151 000 D) se pierde urinar proporțional cu debitul proteinuriei (Cartwright, 1985). Efeetul deficitului de cupru nu este evaluat clinic, dar, întrucît cuprul participă în metabolismul colagenului, se presupune că procesul de formare a osului și fanerelor este alterat (Bernard, 1982).

15.8.3. Zincul

Se găsește fixat pe albumine și globuline și într-o mică măsură liber. Datorită pierderilor urinare de proteine, în sindromul nefrotic, nivelul plasmatic al zincului scade invers proporțional cu debitul proteinuriei (Hricik și Smith, 1986). Deficitul de zinc generează disgeuzie și afectează răspunsul imun celular (Mallick și colab., 1972).

15.9. *Toxicitatea medicamentoasă*

În contextul complicațiilor generate de pierderea proteinelor transportoare se înscrie și creșterea toxicității medicamentoase. Majoritatea medicamentelor circulă, după absorbția intestinală, legate de proteine. Pierderea proteinelor crește nivelul substanței libere, nelegate proteic, disponibilă fixării pe receptorii țintă. Bolnavii cu hipoproteinemie sînt deci predispuși la accidente toxice medicamentoase, întrucît proteina transportoare este saturată rapid și la doze mici, sub media uzuală (Bridgman și colab., 1972). Din acest motiv, digitala, diureticele etc. trebuie administrate în doze corectate după nivelul albuminemiei.

15.10. *Malnutriția proteică*

Este o consecință directă a pierderilor mari și îndelungate de proteine prin rinichi. În absența unui aport alimentar crescut, proporțional

cu pierderile urinare de proteine, sinteza hepatică rămîne sub nivelul pierderilor urinare și al fracției catabolice crescute. Bolnavii dezvoltă carență proteică, corectabilă prin creșterea aportului de proteine alimentare și prin perfuzii cu albumină (Glassock, 1985).

15.11. *Insuficiență renală acută*

Bolnavii cu sindrom nefrotic au susceptibilitate crescută pentru hipovolemie, colaps și insuficiență renală acută. Pentru înțelegerea acestor fenomene trebuie reținut că substratul morfologic al sindromului nefrotic și profilul hemodinamic în cadrul aceluiași tip histologic de glomerulopatie diferă considerabil între bolnavi (vezi pag. 356). Mecanismele care generează *insuficiență renală acută* în sindromul nefrotic sînt diferite. Tratamentul și prognosticul sînt determinate de mecanismul fiziopatologic principal.

a) O parte dintre bolnavii cu leziuni glomerulare minime și toți aceia cu hipoalbuminemie severă (sub 1,5 g%) au volumul plasmatic redus, hiperreninemie și hiperaldosteronism (Bernard, 1982; Hricik și Smith, 1986). În ortostatism, volumul plasmatic scade de două ori mai mult la bolnavii cu sindrom nefrotic (−15%) față de lotul martor (−7%) (Eisenberg, 1963). La această categorie de bolnavi, reducerea volumului plasmatic prin tratament diuretic intensiv sau eventual secundar pierderilor gastrointestinale, hemoragiilor etc. provoacă colaps și insuficiență renală acută. Prognosticul este bun dacă deficitul volumului plasmatic este corectat rapid prin oprirea diureticelor și prin perfuzii cu albumină și expanderi plasmatici (dextran) (Conolly și colab., 1968).

b) Cea mai mare parte a bolnavilor cu sindrom nefrotic au volumul plasmatic normal sau chiar crescut. La această categorie de bolnavi, diureticele nu sînt contraindicate și, în măsura în care mențin sau cresc diureza, au efect benefic. Deoarece o parte dintre acești bolnavi au vasoconstricție intrarenală, administrarea unor medicamente (indometacin, ibubrufen etc.) care inhibă cicloxigenaza și sinteza prostaglandinelor intrarenale cu acțiune vasodilatatoare (PGE_2 și PGI_2) va accentua ischemia renală și va provoca insuficiență renală acută (Walshe și Venuto, 1979; Gary și colab., 1980). Uneori, modificările hemodinamice renale sînt severe și ireversibile (Kleinknecht și colab., 1980).

c) Alterările hemodinamice și insuficiența renală acută induse de inhibitorii de cicloxigenază trebuie diferențiate de insuficiența renală acută din *nefrita acută interstițială alergică* provocată ocazional de fenoprofen, indometacin etc. (Lyons și colab., 1973; Finkelstein și colab., 1982).

d) Baldwin și colab., constată că printre bolnavii cu sindrom nefrotic și volum plasmatic normal sau crescut există un subgrup de bolnavi cu glomerulopatie cu leziuni minime, de regulă în vîrstă (peste 50 de ani), cu hipertensiune arterială și microhematurie, proteinurie severă, hipoalbuminemie marcată (sub 1,5%), răspuns terapeutic la corticosteroizi prost, la care vasoconstricția renală nu este responsabilă de apariția insuficienței renale acute (Baldwin, 1985). La acești bolnavi, contrar celorlalte forme de sindrom nefrotic, fracția de filtrare este redusă, iar vindecarea coincide cu reluarea răspunsului la diuretice sau în mod spontan; insuficiența renală acută poate fi repetitivă sau ireversibilă dacă subiecții nu răspund

la diuretice (Lowenstein şi colab., 1981). Examenul biopsic relevă necroză acută tubulară. Baldwin presupune că scăderea filtratului glomerular este determinată de reducerea presiunii efective şi a coeficientului de filtrare glomerulară. Presiunea efectivă de ultrafiltrare scade secundar creşterii presiunii intratubulare, în timp ce coeficientul de ultrafiltrare scade datorită contracţiei mezangiale. Deşi nu există dovezi directe, autorul postulează că edemul interstiţial peritubular şi materialul proteinaceu tubular cresc presiunea intratubulară, iar angiotensina II şi prostaglandinele intraglomerulare contractă mezangiul (Baldwin, 1985).

e) Tromboza acută bilaterală a venelor renale este o cauză rară de insuficienţă renală acută, semnalată mai frecvent la adulţi şi vîrstnici.

În concluzie, insuficienţa renală acută din sindromul nefrotic are etiologie şi mecanisme patogenice diferite. Tratamentul este strict individualizat cauzei şi mecanismului patogenic incriminat. Prognosticul este bun în formele cu substrat funcţional şi rezervat la cazurile cu edem interstiţial, modificarea reologiei fluidului tubular şi creşterea presiunii intralobulare.

15.12. *Insuficienţa tubulară proximală*

Este o complicaţie rară, determinată de reabsorbţia tubulară crescută şi de supraîncărcarea celulelor tubulare proximale cu proteine. Asocierea dintre insuficienţa tubulară proximală şi tromboza venelor renale, precum şi prevalenţa mai mare a insuficienţei la copii sugerează că şi alţi factori intervin în patogeneza disfuncţiei celulelor tubulare proximale (Cade şi colab., 1977). Frecvenţa insuficienţei tubulare proximale este mai mare la copii şi redusă la adulţi. Cel mai adesea îmbracă aspectul de glicozurie şi aminoacidurie. Ocazional s-au comunicat cazuri severe cu tablou biochimic complet de acidoză tubulară de tip II, proximală (sindrom Fanconi) : glicozurie, aminoacidurie, uricozurie, hiperfosfaturie, hipopotasemie, acidoză hipocloremică (Bouisson şi colab., 1980); Cogan şi Curis, 1989; Chesney şi Norellt, 1989). În acest context, unii dintre copii îşi agravează osteodistrofia.

Bibliografie

AFRASIABI M. A., VAZIRI N. D., GWINUP G., *Thyroid function studies in the nephrotic syndrome*, Ann. Int. Med., 1979, **90**, 335.

ALLEN J. C., BAXTER J. C., GOODMAN H. C., *Effects of dextran, polyvinylpyrolidone and gammaglobulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis*, J. Clin. Invest., 1961, **40**, 499.

APPEL G. B., BLUM C. B., CHIEN S., *The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity*, N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 1544.

APPEL G. B., WILLIAMS G. S., MELTZER T. I., *Renal vein thrombosis, nephrotic syndrome, and systemic lupus erythematosus. An association in four cases*, Ann. Int. Med., 1976, **85**, 310.

BALDWIN D. S., *Reversible renal failure in minimal-change nephrotic syndrome*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Press, New York, 1985, cap7, p. 93.

BALOW J. E., AUSTIN III H. A., TSOKOS G. C., *Lupus nephritis*, Ann. Int. Med., 1987, **106**, 79.

BARRAGRY J. M., FRANCE M. W., CARTER N. D., *Vitamin D metabolism in nephrotic syndrome*, Lancet, 1977, **2**, 629.

BAXTER J. H., GOODMAN H. C., ALLEN J. C., *Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis*, J. Clin. Invest., 1961, **40**, 490.

BAXTER J. H., GOODMAN H. C., HAVEL R. J., *Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis*, J. Clin. Invest., 1960, **39**, 455.
BENNETT W. M., *Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome*, Ann. Int. Med., 1975, **83**, 577.
BERLYNE G. M., MALLICK N. P., *Ischemic heart disease as a complication of the nephrotic syndrome*, Lancet, 1969, **2**, 399.
BERNARD D. B., *Metabolic abnormalities in nephrotic syndrome : pathophysiology and complication*, In *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982, p. 85.
BOUISSOU F., BARTHE P. L., PIERRAGI M. TH., *Severe idiopathic nephrotic syndrome with tubular disfunction*, Clin. Nephr., 1980, **14**, 135.
BRIDGMAN J. F., ROSEN S. M., THORP J. M., *Complications during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinemia*, Lancet, 1972, **1**, 506.
BROWN E. A., SAGNELLA G. A., JONES B. E., *Evidence that some mechanism other than the renin system causes sodium retention in the nephrotic syndrome*, Lancet, 1982, **2**, 1237.
BROWN M. S., GOLDSTEIN J. L., *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*, Science, 1986, **232**, 34.
CADE R., SPOONER G., JUNCOS L., *Chronic renal vein thrombosis*, Amer. J. Med., 1977, **63**, 387.
CAMERON J. S., *Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome*, in *Advances in nephrology*, **13**, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book, Chicago, 1984, p. 75.
CAMERON J. S., WASS V., JARETT R. J., *Nephrotic syndrome and cardiovascular disease*, Lancet, 1979, **2**, 1017.
CARTWRIGHT G. E., GUBLER C. J., WINTROBE M. M., *Studies on copper metabolism. XI. Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome*, J. Clin. Invest., 1954, **33**, 685.
CASTELLI W. P., *Epidemiology of coronary heart disease : the Framingham study*, Am. J. Med., 1984, **76** (2A), 4.
CHEIGH S. J., STENZEL H. K., RUBIN L. A., *SLE patients with chronic renal failure*, Am. J. Med., 1983, **75**, 602.
CHESNEY, R. W. și NOVELLO, A. C., *defects of renal tubular transport. În Text book of Nephrology*, Sec. edit. sub redacția Massry, S. G. și Glassock R. J., cp. 27, pag. 445 edit. Wilkins. 1989.
CHOPRA J. S., MALLICK N. P., STONE M. C., *Hyperlipoproteinemia in nephrotic syndrome*, Lancet, 1971, **1**, 317.
COGAN, M. G. și MORRIS, R. C., *Renal tubular acidosis*, în *Textbook of Nephrology* sec. edit. sub redacția Massry S. G. și Glassock, R. J. cp. 23, pg. 381, 1989.
CONOLLY M. E., WRONG O. M., JONES N. F., *Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes*, Lancet, 1968, **1**, 665.
COOPER A. D., *Role of the liver in the degradation of lipoproteins*, Gastroenterology, 1985, **88**, 192.
DENKE, M. A. și GRUNDY, S. M., *Hypercolesterolemia in elderly persons : resolving the treatament dilema*. Ann. Int. Med., 1990, **112**, 780.
DICH J., HANSEN S. E., THIEDEN H. I. D., *Effect of albumin concentration and coloid osmotic pressure on albumin synthesis in the perfused liver*, Acta Phys. Scand., 1973, **89**, 352.
DORTHOUT MEES E. J., ROOS J. C., BOER P., *Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions*, Am. J. Med., 1979, **67**, 378.
DRUET P. H., GLOTZ D., *Experimental autoimmune nephropathies : induction and regulation*, in *Advances in nephrology*, **13**, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book, Chicago, 1984, p. 115.
EGIDO J., SANCHO J., BLASCO R., *Immunopathogenetic aspects of IgA nephropathy*, în *Advances in nephrology*, **12**, sub red. Hamburger J., Edit. Year Book, Chicago, 1983, p. 139.
EISENBERG S., *Postural changes in plasma volume in hypoalbuminemia*, Arch. Int. Med., 1963, **112**, 544.
FELTS J. M., MEYERLE J. A., *Urinary loss of plasma high density lipoproteins. A possible cause of the hyperlipemia of the nephrotic syndrome*, Circulation, 1974, **50**, 265.
FINKELSTEIN A., FRALEY D. S., FELDMAN H. A., *Fenoprofen nephropathy : lipoid nephrosis and interstitial nephritis*, Am. J. Med., 1982, **72**, 81.
FRÖHLICH E. D., DUNN F. G., MESSERLI F. H., *Pharmacologic and physiologic considerations of adrenoreceptor blockade*, Am. J. Med., 1983, **1**, 9.
GARY N. E., DODELSON R., EISINGER R. P., *Indomethacin-associated acute renal failure*, Am. J. Med., 1980, **69**, 135.
GIAGIACOMO J., CLEARY T. G., COLE B. R., *Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1975, **293**, 8.
GITLIN D., JANEWAY C. A., FARR L. E., *Studies on the metabolism of plasma proteins in nephrotic syndrome. I. Albumin, gammaglobulin and iron-binding globulin*, J. Clin. Invest., 1956, **35**, 44.

GLASSOCK R. J., *Syndromes of glomerular diseases. Nephrotic syndrome*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.4.

GLASSOCK R. J., *The pathophysiological consequences of heavy proteinuria*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Med. Press., New York, 1985, cap. 11, p. 135.

GLASSOCK R. J., COHEN A. H., ADLER S. H., *Secondary glomerular diseases*, în *The kidney*, 3 edition, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, cap. 23, p. 1014.

GLUECK CH. J., *Relationship of lipid disorders to coronary heart disease*, Am. J. Med., 1983, May 23, 10.

GOLDSTEIN D. A., ODA Y., KUROKAWA K., *Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. Studies in 26 patients*, Ann. Int. Med., 1977, **87**, 664.

GORDON T., CASTELLI W. P., HJORTLAND M. C., *High density lipoprotein as protection factor against coronary heart disease*, Am. J. Med., 1977, **62**, 707.

GOTTO A. M., *Classification and structure of lipoproteins*, Am. J. Card. 1985, **56**, 2J.

GOTTO, A. M., *Cholesterol intake and serum cholesterol level*, N. Enyl. J. Med., 1991, 324, 912.

GREGOIRE I., FOURNIER A., FIEVET P., *Le facteur atrial natriurétique. Propriétés physiologiques et rôle physiopathologique*, Ann. Med. Int., 1988, **1**, 31.

HAMMOND T. G., WHITWORTH J. A., SAINES D., *Renin-angiotensin-aldosterone system in nephrotic syndrome*, Am. J. Kidney, 1985, **4**, 18.

HANDLEY D. A., LAWRENCE J. R., *Factor IX deficiency in the nephrotic syndrome*, Lancet, 1967, **1**, 1079.

HEYMANN W., NASH G., GILKEY C., *Studies on the causal role of hypoalbinemia in experimental nephrotic hyperlipemia*, J. Clin. Invest., 1958, **37**, 308.

HUMPHREYS, M. H., în "*Text book of Nephrology*" sub redacția Massry, S. G. și Glassock, R. J., cp 35, pg. 515, Williams și Wilkim, 1989.

ILLINGWORTH D. R., CONNOR W. E., *Hyperlipiedmia and coronary heart disease*, în *Coronary heart disease*, sub red. Connor W. E., Bristow J. D., Edit. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1985, cap. 2, p. 21.

JACQUOT C., NOCHY D., D'ANZAC C., *Glomerulonephritis, B monoclonal small lymphocytic lymphoma and mixed cryoglobulinemia*, Cl. Nephr., 1987, **27**, 263.

JAMISON R. L., *Intrarenal heterogeneity*, Amer. J. Med., 1973, **54**, 281.

JENSEN H., *Plasma protein and lipid pattern in the nephrotic syndrome*, Acta Med. Scand., 1967, **182**, 465.

JOHANSON S. V., ODAR-CEDERLÖF I., PLANTIN L. O., *Albumin metabolism and gastrointestinal loss of protein in chronic renal failure*, Acta Med. Scand., 1977, **201**, 353.

JOVEN, J., VILLABONA, C., VILELLA, E., *Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome*. N. Engl. J. Med., 1990, 323, 579.

KAUFFMAN R. H., VELTKAMP J. H., VAN TILBURG N. H., *Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome*, Amer. J. Med., 1978, **65**, 607.

KEANE, W. F. și KASISKE, B. L., *Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome* N. Engl. J. Med., 1990, 323, 603.

KENDALL A. G., LOHMANN R. E., DOSSETOR J. B., *Nephrotic syndrome : A hypercoagulable state*, Arch. Int. Med., 1971, **127**, 1021.

KLEINKNECHT C., BOYER M., GUBLER M. C., *Irreversible renal failure after indometacin in steroid-resistant nephrosis*, N. Engl. J. Med., 1980, **302**, 691.

KOKO J. P., *Site and mechanism of action of diuretics*, Amer. J. Med., 1984, **77** (5A), 11.

KORBET S. M., LEWIS E. J., *Glomerulonephritis and the nephrotic syndrome*, în *Current nephrology*, **9**, sub red. Gronick H. C., Edit. Year Book Med., Chicago, 1986, cap. 5, p. 209.

KREISBERG A., *Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and atherosclerosis*, Ann. Int. Med., 1983, **99**, 713.

LANGE L. G., CARVALHO A., BOGDASARIAN A., *Activation of Hageman factor in nephrotic syndrome*, Amer. J. ,Med. 1974, **56**, 565.

LARAGH J. H., *Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis and blood pressure — electrolyte homeostasis*, N. Engl. J. Med., 1985, **313**, 1330.

LEVY R. I., *Current status of the cholesterol controversy*, Amer. J. Med., 1983, 23 May, 1.

LEWIS B., *Relation of high-density lipoproteins to coronary artery disease*, Am. J. Card., 1983, **52**, 5B.

LINDEN R. J., *Neurocirculatory control of sodium and water excretion*, în *Developments in cardiovascular medicine*, University Park Press, Baltimore, 1978, cap. 13, p. 191.

LLACH F., *Nephrotic syndrome : hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thromboembolic complications*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982.

LOWENSTEIN J., SCHACHT R. G., BALDWIN S. D., *Renal failure in minimal change nephrotic syndrome*, Amer. J. Med., 1981, **70**, 227.

LYONS H., PINN W. V., CORTELL S., *Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1973, **288**, 124.
MALLICK N. P., SHORT C. D., *The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease*, Nephron, 1981, **27**, 54.
MALLICK N. P., WILLIAMS R. J., MC FARLANE H., *Cell-mediated immunity in nephrotic syndrome*, Lancet, 1972, **1**, 507.
MALLUCHE H. H., GOLDSTEIN D. A., MASSRY S. G., *Osteomalacia and hyperparathyrioid bone disease in patients with nephrotic syndrome*, J. Clin. Invest., 1979, **63**, 494.
MARCINIAK E., FARLEY CH., DE SIMONE P. A., *Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency*, Blood, 1974, **43**, 219.
MARDER V. J., BUTLER F. O., BARLOW G. H., *Antifibrinolytic therapy*, în *Hemostasis and thrombosis*, sub red. Colman R. W., Edit. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1982, cap. 46, p. 640.
MARSH J. B., SPARKS C. E., *Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis*, J. Clin. Invest., 1979, **64**, 1229.
MASSRY S. G., FEINSTEIN E. I., GOLDSTEIN D. A., *Metabolic and endocrine complications in the nephrotic syndrome*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.7.
MASSRY S. G., VAZIRI N. D., *Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams adn Wilkins, Baltimore, 1989, p. 6.64.
MAVICHAK V., DIRKS J. H., *Pathyphysiology of the nephrotic syndrome : mechanisms of edema*, în *The nephrotic syndrome*, sub red. Cameron J. S., Glassock R. J., Edit. Marcel Dekker, 1988, cap. 7, p. 251.
MC KENZIE I. F. C., NESTEL P. J., *Studies on the turnover of triglyceride and esterified cholesterol in subjects with the nephrotic syndrome*, J. Clin. Invest., 1968, **47**, 685.
MELTZER J. I., KEIM H. J., LARAGH I. H., *Nephrotic syndrome : vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling*, Ann. Int. Med., 1979, **91**, 688.
NATELSON E. A., LYNCH E. C., HETTIG R. A., *Acquired factor IX deficiency in the nephrotic syndrome*, Ann. Int. Med., 1970, **73**, 373.
NEEDLEMAN P., GREENWALD J. E., *Atriopeptin : a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis*, N. Engl. J. Med., 1986, **314**, 828.
NEWMARK S. R., ANDERSON C. F., DONADIO J. V., *Lipoprotein profiles in adult nephrotics*, Mayo Clin. Proc., 1975, **50**, 359.
PARK C. H., CAMARGO M. J. F., MAACK T., *Tubular handling of proteins : absorption of albumin by isolated perfused proximal convuluted tubules*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Med. Press, New York, 1985, cap. 3, p. 37.
PETERS W. P., HEGSTED D. M., LEAF A., *Lipids, nutrition and coronary heart disease*, Cardiol. Clin., 1985, **3**, 179.
PETRI M., RHEINSCHMIDT M., WHITING O'KEEFE, *The frequency of lupus anticoagulant in SLE : a study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russel viper venous time and anticardiolipin antibody level*, Ann. Int. Med., 1987, **107**, 524.
POLLAK V. E., PIRANI C. L., *The kidney in SLE*, în *Dubois' lupus erythematosus*, 3rd edition, sub red. Wallace D. J., Dubois E. L., Edit. Lea and Febiger, Philadelphia, 1987, cap. 6, p. 105.
PRAZ F., HALBWACHS L., LESAVRE P., *Genetics aspects of complement and glomerulonephritis*, în *Advances in nephrology*, **13**, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book, Chicago, 1984, p. 271.
RADDING C. M., STEINBERG D., *Studies on the synthesis and secretion of serum lipoproteins by rat liver slices*, J. Clin. Invest., 1960, **39**, 1560.
RAPAPORT S. I., FEINSTEIN D. I., *Lupus anticoagulant and other hemostatic problems*, în *Dubois' lupus erythematosus*, sub red. Wallace D. J., Dubois E. L., Edit. Lea and Febiger, Philadelphia, 1987, cap. 15, p. 271.
RASKOVA J., CHOBRIAL I., SHEA S. M., *Suppressor cells in end-stage renal diseases. Functional assays and monoclonal antibody analysis*, Amer. J. Med., 1984, **76**, 847.
REINECK H. J., *Mechanisms of edema formation in the nephrotic syndrome*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982, cap. 2, p. 31.
RIFKIND D., KRAVETZ H. M., KNIGHT V., *Urinary excretion of iron-binding protein in the nephrotic syndrome*, N. Engl. J. Med., 1961, **265**, 114.
ROITT I. M., COOKE A., *Manipulation of idiotype networks in autoimmunity*, în *Autoimmunity and autoimmune disease*, Edit. J. Wiley, New York, 1987, p. 211.
ROSENMAN R. H., SMITH M. K., *Relationship between concentrations of albumin and lipids in plasma of experimentally nephrotic rats*, Am. J. Physiol., 1957, **191**, 40.
ROSTOKER G., PECH M. A., LAGRUE G., *Les complications thrombotiques du syndrome néphrotique*, Med. Hyg., 1988, **46**, 544.

ROTHSCHILD M. A., ORATZ M., SCHREIBER S. S., *Albumin synthesis*, N. Engl. J. Med., 1972, **286**, 748.
ROTHSCHILD M. A., ORATZ M., WIMER E., *Studies on albumin synthesis : the effects of dextran and cortisone on albumin metabolism in rabbits, studied by albumin-I^{131}*, J. Clin. Invest., 1961, **40**, 545.
RUIZ, P., GOMEZ, F., SCHREIBER, A. D., *Impaired function of macrophoge Fc gemma receptors in end stage renal disease*. N. Engl. J. Med., 1990, 322, 717.
SAITO H., GOODNOUGH L. T., MARKER S. P., *Urinary excretion of Hageman factor (factor XII) and presence of non-functional Hageman factor in the nephrotic syndrome*, Amer. J. Med., 1981, **70**, 531.
SCANU, A. M. și SCANDIANI, L., *Lipoprotein (a) structure, biology, and clinical relevance* în *Advances in Internal Medicine*, vol. 36, sub red. Stollerman, G. H., 1991.
SCHAEFER E. J., LEVY R. I., *Pathogenesis and management of lipoprotein disorders*, N. Engl. J. Med., 1985, **312**, 1300.
SCHMIDT-GAYK H., SCHMITT W., GRAWUNDER C., **25**-*hydroxy-vitamin D in nephrotic syndrome*, Lancet, 1977, **2**, 105.
SCHRIER R. W., *Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy*, N. Engl. J. Med., 1988, **319**, 1065.
SIMONS L. A., *Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in* **19** *countries*, Amer. J. Cardiol., 1986, **57**, 5G.
SKORECKI K. L., NADLER S. P., BADR K. F., *Renal and systemic manifestations of glomerular disease*, în *The kidney*, 3rd edition, sub red. Brenner B. M., Rector F. C., Edit. W. B. Saunders, Philadelphia, 1986, p. 901.
SPARKS H. V., KOPLAND H. H., CORIERRE S., *Intrarenal distribution of blood flow in chronic congestive heart failure*, Amer. J. Physiol., 1972, **223**, 840.
STAMPFER, M. J., SACKS, F. M., SALVINI, S., *Aprospective study of cholesterol, opoliproteins and the risk of myocardial infarction*. N. Engl. J. Med., 1991, 325, 373
STICKLER G. B., ROSEVEAR J. W., ULRICH J. A., *Renal tubular dysfunction complicating nephrotic syndrome. The disturbance in calcium and phosphorus metabolism*, Proc. Mayo Clin., 1962, **37**, 376.
STUART M. J., GERRARD M. J., WHITE J. G., *Effect of cholesterol on production of thromboxane B by platelets in vitro*, N. Engl. J. Med., 1980, **302**, 6.
SUTTON J., BROWN D. E., ADLER A. J., *Water immersion in nephrotic syndrome*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Press., New York, 1985, cap. 13, p. 165.
TAYLOR W. C., PASSTH., SHEPARD D., *Cholesterol reduction and life expectancy*, Ann. Int. Med., 1987, **106**, 605.
TOLOKOFF-RUBIN, N. E. și RUBIN, R. H., *Uremia and host defenses*. N. Engl. J. Med., 1990, 322, 770.
TOMURA S., IDA T., KURIYAMA R., *Activation of platelets in patients with chronic proliferative glomerulonephritis and the nephrotic syndrome*, Clin. Nephr., 1982, **17**, 24.
TYROLER H. A., *Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of lipid research clinic. Epidemiologic studies as background for the LRC coronary primary prevention trial*, Am. J. Card., 1984, **54**, 14C.
USBERTI M., FREDERICO S., MECARIELLO S., *Role of plasma vasopressin in the impairment of water excretion in nephrotic syndrome*, Kidney, Int., 1984, **25**, 422.
VAZIRI N. D., TOOHEY J., PAULE P., *Urinary excretion and deficiency of prothrombin in nephrotic syndrome*, Amer. J. Med., 1984, **77**, 443.
VIGANO — D'ANGELO S., D'ANGELO A., KAUFMAN C. E., *Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome*, Ann. Int. Med., 1987, **107**, 42.
WALDMANN T. A., STROBER W., MOGIELNICKI R. P., *The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome or uremia*, J. Clin. Invest., 1972, **51**, 2162.
WALSHE J. J., VENUTO R. C., *Acute oliguric renal failure induced by indomethacin : possible mechanism*, Ann. Int. Med., 1979, **91**, 47.
WARDNER H. E., *Mechanisms influencing urinary sodium excretion*, în *Developments in cardiovascular medicine*, sub red. Dickinson C. J., University Park Press, Baltimore, 1978, cap. 12, p. 179.
WARWICK, G. L., GASLAKE, M. J. și BOULTON-JONES, J. M., *Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome*. Metabolism, 1990, 39, 187.
WONG, N. D., WILSON, P. W. și KANNEL, W. B., *Serum cholesterol as a prognostic factor ofter myocardial infarction.*, 1991; 115 : 687
YEDGAR S., CAREW T. E., PITTMAN R. C., *Tissue sites of catabolism of albumin in rabbits*, Am. J. Physiol., 1983, **244**, E 101.
ZEMBALA M., *Tests for monocyte function in human disease*, Clin. Immunol., Allergy, 1981, **1**, 543.

16 Tratamentul sindromului nefrotic

M. Voiculescu, I. Romoşan, O. Golea

Tratamentul sindromului nefrotic (SN) vizează mai multe obiective: îndepărtarea cauzei, stingerea mecanismelor patogenice, prevenirea şi combaterea complicaţiilor, ameliorarea simptomatologiei. În majoritatea cazurilor, etiologia sindromului nefrotic nu este cunoscută sau este descoperită tardiv. Din acest motiv, cei mai mulţi dintre bolnavi sînt trataţi patogenic. Nu în toate cazurile mecanismele patogenice implicate sînt cunoscute sau leziunile renale mai păstrează o cotă de reversibilitate terapeutică. În această situaţie, asumarea riscurilor unui tratament patogenic, cu eficacitate incertă, devine nerezonabilă. În orice moment al tratamentului, cuantumul beneficiilor garantate trebuie să depăşească efectele adverse aşteptate. Cu deosebită responsabilitate vor fi abordate cazurile cu insuficienţă renală cronică în stadiul uremic. Bolnavii ajunşi în stadiul uremic au depăşit etapa tratamentului patogenic, majoritatea leziunilor renale fiind ireversibile. Aceşti bolnavi sînt dializaţi pînă la practicarea transplantului renal. Continuarea tratamentului imunosupresiv este inutilă şi periculoasă. Pe tot parcursul bolii trebuie combătute complicaţiile şi simptomele care incapacitează bolnavul.

Întrucît formele primare şi secundare ale sindromului nefrotic întrunesc suficiente particularităţi etiologice sau patogenice, tratamentul etiologic şi cel patogenic, atunci cînd este cunoscut, a fost prezentat la capitolele respective. Acest capitol cuprinde exclusiv tratamentul igieno-dietetic şi al complicaţiilor SN.

16.1. *Măsuri igieno-dietetice*

Bolnavii sînt obligatoriu spitalizaţi pentru luare în evidenţă, bilanţ terapeutic şi tratarea complicaţiilor. Febra, durerile lombare, hematuria macroscopică, dispneea, oliguria, amauroza, crizele convulsive etc. evocă posibilitatea unor complicaţii, potenţial letale, care necesită spitalizare urgentă.

Bolnavii cu edeme şi răspuns slab la diuretice păstrează, în majoritatea timpului, repausul la pat, cu membrele inferioare moderat ridicate, în planul cordului. În această poziţie, mobilizarea lichidelor din interstiţii şi redistribuirea sîngelui către atriul drept este mai eficientă. Corespunzător noii situaţii hemodinamice, creşte sinteza de hormon atrial natriuretic, scade eliberarea ADH independentă osmotic şi diminuă nivelul axului renină — angiotensină — aldosteron. Fiecare dintre aceşti factori cresc

diureza (Usberti și colab., 1984 ; Laragh, 1985 ; Needlemon și Greenwald, 1986 ; Gregoire și colab., 1988).

Dimpotrivă, ortostotismul reduce diureza, mai ales la bolnavii cu SN, datorită scăderii volumului plasmatic circulant și a întoarcerii venoase. În aceste condiții, diminuă eliberarea hormonului atrial natriuretic și crește tonusul axului renină-angiotensină-aldosteron (Eisenberg, 1963 ; Meltzer și colab., 1979 ; Hammon și colab., 1984 ; Schrier, 1988). Cu toate acestea, clinostatismul prelungit trebuie evitat pentru că bolnavii cu SN în peste 50% din cazuri, stare de hipercoagulare și un risc crescut de accidente au, tromboembolice (Rostoker și colab., 1988). Deși imersia corpului în apă pînă la nivelul gîtului redistribuie sîngele preferențial către atriul drept și crește secreția de hormon atrial natriuretic și implicit diureza, inclusiv la bolnavii cu SN (Epstein, 1985 ; Sutton și colab., 1985), metoda nu este considerată de unii autori practicabilă (Reineck, 1988).

Întrucît, în sindromul nefrotic, un mare număr de factori crește retenția renală de sodiu, dieta bolnavilor trebuie să fie strict hiposodată. Majoritatea autorilor recomandă un aport maxim de sodiu de 60—90 mEq/zi sau de aproximativ 1,5—2 g NaCL/zi. În unele ocazii, retenția renală de sodiu este atît de mare încît excreția urinară de sodiu nu depășește 10 mEq/zi. În aceste condiții, nici chiar cele mai severe restricții alimentare nu pot induce o balanță negativă a sodiului (Reineek, 1988). Pentru astfel de situații sînt necesare perfuzii cu albumină și diuretice. Alteori, după tratamente intempestive cu diuretice de ansă, diureza scade brusc. În aceste cazuri se crește temporar aportul de sodiu pînă la îmbunătățirea diurezei și a nivelului ureii (Brater, 1988 ; Hura și colab., 1988 ; Reinek, 1988).

Aportul caloric este diferențiat în funcție de vîrstă, sex, boli asociate. Copiii primesc 40—50 cal/Kg/zi, iar adulții 35 cal/kg/zi. Aportul energetic trebuie să fie pe tot timpul bolii crescut pentru a susține nivelul ridicat al sintezei hepatice de albumină.

Necesarul de *proteine* se deduce însumînd cantitatea de proteine metabolizată cu aceea pierdută urinar. Întrucît în SN catabolismul și pierderea urinară a proteinelor este crescută, bolnavii cu SN primesc o cantitate sporită de proteine chiar și în condițiile constituirii insuficienței renale. Aportul mediu de proteine este de 1,5 g/kg/zi, dintre care 75% sînt proteine cu valoare biologică ridicată, provenite din ouă, carne și lapte (Rothschild și colab., 1972 ; Bernard, 1982 ; Massry și colab., 1983 ; Yedgar și colab., 1983). Creșterea aportului de proteine în SN se sprijină pe observația că, mărind progresiv rația de proteinepînă la 5 g/kg/zi, se obține sporirea sintezei hepatice de proteine, cu pozitivarea balanței azotate (Lewis, 1988). Pe de altă parte, Farr (1939) și Addis (1948) au demonstrat clar efectele deletorii ale dietelor hiperproteice asupra structurilor și funcției glomerulare. Astfel aportul proteic crescut sporește secreția de glucagon, care, la rîndul lui, mărește de 2—3 ori fluxul și perfuzia glomerulară (Baldwin, 1983 ; Ihle, 1989 ; Zeller și colab., 1991). În aceste condiții hemodinamice apar scleroze glomerulare, iar leziunile renale preexistente se extind (Brenner și colab., 1982 ; Klahr și colab., 1988). Studii experimentale au arătat că, în condițiile unui aport caloric suficient (1750—3000 cal/zi), cantitatea de proteine de 1,2 g/kg/zi asigură o balanță azotată pozitivă, cu risc minim de agravare a leziunilor glomerulare (Klahr, 1989).

Contribuţia lipidelor la necesarul energetic al bolnavului trebuie să se situeze sub 15% şi să provină, în principal, din categoria grăsimilor nesaturate, avînd în vedere prezenţa hiperlipoproteineniei în SN.

În concluzie, dieta în SN este hipercalorică, hiperglucidică (exceptînd bolnavii cu diabet zaharat) şi hipolipidică. Necesarul de proteine pentru un adult este în medie de 1,5 g/kg/zi.

16.2. *Tratamentul edemelor şi al anasarcei*

Tratamentul edemelor este strict individualizat în raport cu gravitatea acestora, situaţia hemodinamică, electrolitică, acido-bazică, stadiul funcţiei renale, boli asociate etc. Diureticele sînt frecvent folosite în tratamentul edemelor, dar cu numeroase efecte secundare, dintre care unele potenţial fatale, astfel încît administrarea lor implică multă responsabilitate. Astfel, edemele *mici* nu necesită tratament diuretic, în acest caz fiind suficientă dieta hiposodată (1—2 g NaCL/zi) şi repausul la pat (16—18 ore/zi) cu membrele inferioare înălţate. Edemele mici, care nu răspund acestor măsuri, şi orice edeme simptomatice necesită tratament. Bolnavii hipovolemici şi toţi acei cu hiponatremie reală nu primesc diuretice şi sînt trataţi exclusiv cu albumină 20% pînă la corectarea hipovolemiei. Diureticele sînt categoric interzise întrucît agravează hipovolemia şi/sau hiponetremia, reduc nivelul tensiunii arteriale şi produc sincope, colaps, hipoperfuzie renală, oligurie, retenţie azotată şi insuficienţă renală acută. Se foloseşte albumină desodată pînă la corectarea hipovolemiei.

Bolnavii normo- sau hipervolemici, cu edeme simptomatice sînt trataţi cu diuretice. În SN, reabsorbţia de sodiu creşte la nivelul segmentului gros al ansei ascendente Henle (Bernard şi colab., 1978; Ichikawa şi colab., 1979). În aceste condiţii, diureticele de ansă (furosemidul, acidul etacrinic, bumetamida etc.) blochează reabsorbţia sodiului în proporţie de 32% şi produc natriureze bogate (Hura şi colab., 1988). Diureticele cu acţiune proximală (metazona) cresc moderat natriureza, deoarece la acest nivel resorbţia sodiului nu creşte semnificativ, iar cantitatea nereabsorbită proximal va fi reasorbită distal. Antialdosteronicele (aldactona), antagoniştii angiotensinei (saralazina) şi inhibitorii angiotensinconvertazei (captoprilul, enalaprilul, lisinoprilul etc.) au randament diuretic scăzut chiar şi în cazul formelor hiperreninemice şi hiperaldosteronice de SN (Hura şi colab., 1988). Salureticele (hidroclortiazida, clortalidona etc.) acţionează preponderent distal, reuşind să blocheze reabsorbţia sodiului în proporţie de 18%.

Diureticele de ansă au cel mai ridicat randament natriuretic. Principalele diuretice de ansă folosite în SN sînt: furosemidul, acidul etacrinic şi bumetamida. Întrucît scăderea răspunsului terapeutic al unuia nu se resfrînge şi asupra celorlalte, se presupune că fiecare diuretic posedă un receptor distinct sau că instalarea toleranţei este de natură farmacocinetică.

Dintre diureticele de ansă, cel mai frecvent folosit în SN este furosemidul lasix, furantril etc). Spre deosebire de acidul etacrinic (edecrin) sau de bumetamidă (brumex), furosemidul creşte filtratul glomerular,

ceea ce reprezintă un mare avantaj în condiţiile prezenţei insuficienţei renale. În SN, farmacocinetica şi farmacodinamica furosemidului suferă modificări importante, astfel încît răspunsul terapeutic scade, iar frecvenţa efectelor adverse creşte. Furosemidul este un anion organic care, în cea mai mare parte, circulă fixat de proteine. În condiţiile hipoproteinemiei din SN, furosemidul liber, nelegat proteic şi secreţia lui tubulară proximală creşte. Cu toate acestea, datorită fixării intense pe proteinele tubulare, numai o mică parte a furosemidului mai ajunge liber la nivelul receptorilor din segmentul gros ascendent Henle. Totodată, în cursul insuficienţei renale, secreţia tubulară de furosemid este inhibată competitiv de alţi anioni organici (Brater, 1988 ; Marichak şi Dirks, 1988). La aceasta se mai adaugă, în unele cazuri, şi apariţia unei rezistenţe tubulare. Astfel deşi fracţia plasmatică liberă a furosemidului este crescută, nivelul activ tubular şi răspunsul terapeutic sînt scăzute. În aceste condiţii, riscul accidentelor toxice medulare, pancreatice este ridicat.

Şi alţi factori reduc randamentul terapeutic al flurosemidului. Dintre aceştia, cei mai importanţi sînt : scăderea cantităţii de sodiu filtrat glomerular, creşterea reabsorbţiei de sodiu la nivel proximal şi distal faţă de ansa Henle, redistribuţia perfuziei renale către nefronii juxtaglomerulari avizi de sodiu, tratamente concomitente cu inhibitori de ciclooxigenază. Scăderea sodiului filtrat glomerular recunoaşte, în principal, două cauze : organică, datorită reducerii numărului de nefroni care mai filtrează, şi funcţională datorită scăderii volumului plasmatic circulant. Între cele două categorii de cauze există deosebiri prognostice şi terapeutice importante. Astfel, scăderea numărului de nefroni are prognostic prost şi reclamă tratamentul bolii de bază. Scăderea volumului plasmatic este frecvent întîlnită în SN şi uneori este agravată de diuretice. Frecvenţa accidentelor creşte la bolnavii în vîrstă şi la toţi aceia cu nivelul albuminemiei sub 2 g%. În aceste cazuri se opresc diureticele şi se instituie perfuzii cu albumină (tabelul nr. 16.1).

Inhibitorii ciclooxigenazei (indometacin, ibuprofen, piroxicam, naproxen, sulindac etc.) cresc retenţia renală de sodiu şi reduc diureza (Wagner, 1991). Ocazional produc insuficienţă renală acută (Michielsen şi Varenterghem, 1983 ; Clive şi Stoff, 1984 Lagrue şi colab., 1988). Datorită scăderii sintezei renale a prostaglandinelor PGI şi PGE_2, circulaţia glomerulară rămîne expusă acţiunii vasoconstructive exercitate de prostaglandinele PGF_2 alfa şi A_2 (Morrison, 1980; Epstein, 1985). În SN, inhibitorii ciclooxigenazei reduc acţiunea diureticelor şi sînt în mod frecvent asociaţi cu scăderea diurezei. Din acest motiv, deşi indometacina reduce proteinuria, ea nu se foloseşte în tratamentul SN.

În unele cazuri, contribuţia tubului contort proximal la creşterea resorbţiei de sodiu devine importantă. În aceste situaţii, diureticele care acţionează proximal (metolazona) au un randament terapeutic superior diureticelor de ansă. În alte cazuri, nivelul ridicat al kaliurezei în condiţiile unei natriureze scăzute sugerează creşterea reabsorbţiei de sodiu la nivel tubular distal (Brater, 1988). La aceste, cazuri diureticele care acţionează la nivelul tubului contort distal (hidroclortiazida, clortalidona) sau colector (aldactona, triameterenul, amiloridul) demonstrează natriureze ridicate (Friedman, 1988 ; Constanze, 1988). Aceste exemple demonstrează limitele furosemidului în tratamentul SN şi pledează în favoarea înlocuirii

Tabelul nr. 16.1

Determinanți răspunsului terapeutic al diureticelor de ansă

I. Determinanți farmacocbinetici :
   1. doză
   2. biodisponibilitate
   3. capacitate de ajungere a diureticului la locul de acțiune

II. Determinanți farmacodinamici :
   1. capacitatea totală de filtrare a glomerurilor remanenți
   2. sensibilitatea ansei ascendente Henle la acțiunea diureticelor
   3. nivelul de reabsorbție al sodiului la nivelul altor segmente ale nefronului.

sau asocierii acestuia cu alte diuretice. Înlocuirea sau asocierea se face cu diuretice care au un alt sau chiar același nivel de acțiune (Koko, 1984; Brater, 1984; Humphreis; 1989).

Strategia tratamentului cu diuretice în sindromul nefrotic stabilește că, la bolnavii cu volum plasmatic normal sau crescut, primul diuretic administrat este furosemidul. Prin încercări repetate se alege cea mai mică doză care asigură un bilanț negativ al sodiului și remite edemele. Cazurile care nu mai răspund la furosemid sînt reevaluate pentru stabilirea cauzei rezistenței la tratament. Dacă eliminarea urinară de potasiu este crescută, se asociază un diuretic cu acțiune la nivelul tubului colector și care păstrează potasiul. Se preferă, în ordine, aldactona, amiloridul și triamterenul. Dacă eliminarea urinară de potasiu în raport cu sodiul nu este crescută, se asociază un diuretic cu acțiune la nivelul tubului contort proximal și distal : hidroclortiazida, clortalidona sau metolazona. Diureticele se mențin asociate pînă la obținerea efectului terapeutic dorit. Bolnavii care nu răspund la diuretice și toți aceia la care volumul plasmatic este redus sînt tratați cu perfuzii de albumină. Dacă perfuziile de albumină nu cresc diureze se reconsideră tratamentul bolii de bază. Bolnavii care totuși, sub tratament patogenic maximal, nu răspund sînt dializați cronic pînă la practicarea unui transplant renal. Cei care nu găsesc un donor acceptabil sînt nefrectomizați medical (embolizare) sau chirurgical și rămîn dependenți de dializa cronică (Kiley și colab., 1985, ; Doolan, 1985).

La nivelul fiecărei trepte terapeutice se iau în considerație efectele adverse posibile și se decide dacă acestea sînt inferioare beneficiilor așteptate. În tabelul nr. 16.2 redăm principalele accidente generate de diuretice. Dintre acestea, cele mai redutabile sînt : reducerea volumului plasmatic, hiponatremia și nefrita acută alergică interstițială. Fiecare dintre ele provoacă insuficiență renală acută, cu mecanism patogenetic și tratament diferit. Astfel, reducerea volumului plasmatic circulant se corectează cu perfuzii de albumină. Hiponatremia impune reducerea aportului de lichide. Nefrita alergică interstițială necesită tratament cu corticosteroizi (Van Ypersele, 1983; Baldwin, 1985; Revert și Montoliu, 1988). Aceste cazuri trebuie deosebite de insuficiența renală acută provocată de blocajul tubilor prin edem interstițial sau precipitarea proteinelor intratubular și de insuficiență renală acută secundară leziunilor distructive glomerulare sau tubulointerstițiale. Spre deosebire de insuficiența renală acută indusă de diuretice, insuficiența renală acută provocată de obstruc-

Tabelul nr. 16.2

Principalele efecte secundare ale diureticelor

1. *Dieselectrolitemii* :

A. P o t a s i u l
— hipopotasemii : furosemidul, ac. etacrinic, thiazidele
— hiperpotasemii : aldactona, triamterenul, amiloridul

B. M a g n e z i u l
— hipomagnezemii : thiazidele, furosemidul, ac. etacrinic
— hipermagnezemii : amiloride, triameteren

C. C a l c i u l
— hipocalcemii : furosemidul, ac. etacrinic
— hipercalcemii : thiazidele

D. S o d i u l
— hiponatremii : furosemidul, ac. etacrinic, thiazidele.

2. *Dezechilibre acido-bazice* :

A. A c i d o z ă : acetazolamida, spironolactona, triamterenul, amiloridul

B. A l c a l o z ă : thiazidele, furosemidul, ac. etacrinic

3. *Nefrolitiaza* : acetazolamida, triamterenul
4. *Hiperlipemie* : tiazidele, furosemidul
5. *Hiperglicemie* : tiazidele, furosemidul
6. *Hiperuricemie* : tiazidele
7. *Reacții de hipersensibilizare* : (urticarie, nefrită interstițială, vasculită, pancreatită, hepatită, trombocitopenie, agronulocitoză, anemie aplastică sau hemolitică) : tiazidele, furosemidul
8. *Ginecomastie* : aldactona
9. *Hipoacuzie și toxicitate vestibulară* : furosemidul, ac. etacrinic

ția tubulară se tratează cu diuretice de ansă. Această formă particulară de insuficiență renală acută reversibilă a fost observată mai frecvent în glomerulopatia cu leziuni minime (Conolly și colab., 1968; Baldwin, 1985).

Hipopotasemia și hipomagnezemia sînt accidente frecvente, care pot fi prevenite prin administrarea unor suplimente de potasiu sau prin asocierea diureticelor care rețin potasiul (aldactona, triameteremul, amiloridul). Hiperpotasemia survine în cazurile în care se administrează diuretice păstrătoare de potasiu, deși diureza este redusă. Hiperglicemia, hiperuricemia și hipertrigliceridemia sînt accidente metabolice cu frecvență redusă și imediat reversibile. Alcaloza metabolică a fost semnalată după diureticele benzotiadiazidice și de ansă, în timp ce acidoza metabolică survine după administrarea diureticelor care rețin potasiul. Heidrich, 1991) Ototoxicitatea este întîlnită numai în cursul tratamentului cu diuretice de ansă. De asemenea, s-au semnalat accidente alergice cutanate, nefrităacută alergică interstițială, vasculită necrotizanată, hipo- și aplazie medulară.

În concluzie particularitățile hemodinamice și substratul lezional renal vairabil crecază o diversitate de situații în cadrul sindromului nefrotic, care necesită evaluări hemodinamice și electrolitice periodice, în vederea individualizării tratamentului. Diureticele sînt introduse imediat în cazul urgențelor (edem pulmonar acut, encefalopatie hipertensivă etc.) sau succesiv, în trepte, după ce toate celelalte măsuri (dietă hiposodată, repaus la pat) s-au dovedit ineficiente. Asocierile și schimbările între diuretice sînt necesare și permise. Doza inițială este mică, pentru a preveni diurezele masive, imprevizibile. Pentru fiecare caz în parte se stabilește, prin tatonare, doza și ritmul de administrare optim, astfel încît pierderea ponderală zil-

nică să nu depășească 0,5 kg. În mod permanent se va ține seama că o parte dintre bolnavii cu sindrom nefrotic au volumul plasmatic redus și riscul accidentelor tromboembolice crescut, astfel încît diurezele viguroase sînt interzise. Hipertrigliceridemia și hiperglicemia indusă de benzotiazide și diureticele de ansă este agravată dacă se administrează concomitent corticosteroizi. Dozele mari și frecvente de diuretice provoacă hipovolemie și hiponatremie, colaps, retenție azotată prerenală, insuficiență renală acută, motive pentru care abuzul de diuretice trebuie evitat.

16.3. *Tratamentul hiperlipoproteinemiilor*

Este controversat. Exceptînd LES și amiloidoza, toate celelalte cazuri de sindrom nefrotic au diverse tipuri de hiperlipoproteinemie, cel mai frecvent tipul II A, II B și V (Heymann și colab., Baxter și colab., 1960; Jensen, 1967; Chopra și colab., 1971; Appel și colab., 1985). Relația dintre hiperlipoproteinemie, ateroscleroză și cardiopatia ischemică a fost studiată experimental sau în populații deschise și a condus la concluzia indubitabilă că hiperlipoproteinemia, îndeosebi tipul II B, este un puternic factor de risc al cardiopatiei ischemice (Kreisberg, 1983; Glueck, 1983; Castelli, 1984; Tllingworth și colab., și Connor, 1985; Simons, 1986). Mai mult, dietele și tratamentul hipocolesterolemiant au redus semnificativ incidența și mortalitatea infarctului miocardic (Levy, 1983; Tyroler, 1984; Peters și colab., 1985, Taylor și colab., 1987 Brown și colab. 1990; Gotto, 1991). Semnificația hiperlipoproteinemiei în sindromul nefrotic este disputată. După unii autori (Cameron, 1979), riscul cardiopatiei ischemice în sindromul nefrotic este asemnătăror cu al populației martor, în timp ce, după alți autori, cardiopatia ischemică este mai frecventă în sindromul nefrotic (Berlyne și Mallick, 1969; Mallick și Short, 1981). Observațiile epidemiologice nu pot fi extrapolate bolnavilor cu sindrom nefrotic. În cazul acestora din urmă, durata hiperlipoproteinemiei este scurtă și cauza bine cunoscută, în timp ce în cazul bolnavilor cu hiperlipoproteinemie esențială, defectul este ereditar și posibil asociat altor tare genetice, care împreună accelerează evoluția aterosclerozei. Totodată, datorită hipoalbumi nemiei, fracția liberă a medicamentelor crește și totodată riscul accidentelor prin supradozaj. Astfel, în cursul tratamentului cu clofibrat s-au constatat fenomene toxice medicamentoase : astenie, mialgii și creșterea nivelului creatinfosfochinazei (Bridgman și colab., 1972). Mai bine tolerată s-a dovedit colestiramina.

Clofibratul reduce nivelul colesterolului în medie cu 41% în timp ce colestiramina cu 46% (Cameron și colab., 1988). Datorită numărului redus de cazuri, al perioadei scurte de observație, al acțiunii bolii de bază — care uneori provoacă ea însăși leziuni arteriale (LES, sclerodermie etc.) — și al tratamentelor asociate (corticosteroizi, diuretice), este greu de evaluat cu precizie în ce măsură medicamentele hipocolesterolemiante reduc nivelul colesterolului și protejează cu adevărt bolnavii cu sindrom nefrotic față de cardiopatia ischemică. În aceste condiții, tratamentul hipocolesterolemiant sistematic apare nejustificat. Se recomandă dieta hipocolesterolemiantă cu grăsimi polinesaturate și aport caloric limitat, dar suficient pentru a susține sinteza hepatică crescută de proteine. Cazurile cu hiperlipoproteinemie severă, mai ales de tip II B, vor fi tratate cu colestiramină și gemfibro-

zil, sau colestiramină și lovastatin sau statin sau pravastatin (Reinner și colab., 1990; Gotto, 1991). Dozele vor fi ajustate în raport cu nivelul albuminemiei pentru a evita supradozajul terapeutic.

16.4. *Tratamentul complicațiilor tromboembolice*

În sindromul nefrotic există o evidentă stare de hipercoagulabilitate (Kendall și colab., 1971; Llach, 1982; Cameron, 1984) și risc crescut pentru accidente tromboembolice venoase și arteriale (Bennett, 1975; Cade și colab., 1977; Massry și colab., 1983; Rostocker și colab., 1988). Frecvența trombozei venoase renale variază între 5 și 54%. Dintre aceștia, 40% fac embolie pulmonară (Llach, 1982; Cameron, 1988).Incidența accidentelor tromboembolice este mai mare la adulți și la toți acei tratați agresiv cu corticosteroizi (acțiune procoagulantă) sau/și diuretice (cresc vîscozitatea sanguină).

Tratamentul anticoagulant este controversat. *Heparina* este un polizaharid liniar, puternic anionic care cuplează proteinele plasmatice cu sarcină electrică opusă și le modifică conformația și activitatea biologică. Astfel, în urma fixării heparinei pe antitrombina III, activitatea anticoagulantă a acesteia din urmă crește remarcabil. Totodată, heparina interacționează cu alfa-2-macroglobulina și blochează efectul anticoagulant antitrombinic al acesteia. În condiții normale predomină activitatea anticoagulantă de stimulare a antitrombinei III. La bolnavii cu sindrom nefrotic, datorită dimensiunilor relativ reduse, antitrombina III (69 000 D) se pierde urinar, astfel încît principalul substrat al heparinei rămîne alfa-2-macroglobulina. Cu toate acestea, efectul precoagulant al blocării alfa-2-macroglobulinei este depășit de capacitatea heparinei de a se fixa pe endotelii și de a preveni formarea trombilor vasculari (Cameron și colab., 1988).

Antivitaminele K cresc nivelul antitrombinei III și reprezintă anticoagulantul de elecție în tratamentul cronic al tromboembolismelor. *Antiagregantele trombocitare* (aspirina, dipiridamolul, anturanul) scad hiperagregabilitatea trombocitară în sindromul nefrotic (Andrassy și colab., 1980), reduc frecvența și gravitatea insuficienței renale cronice (Donadio și colab., 1984) și debitul proteinuriei (Zimmerman și colab., 1983) în glomerulopatia membranoproliferativă.

Tromboza venelor renale se tratează cu heparină intravenos 30 000 u/zi sau calciparin subcutanat 1 sau 2 fiole/zi, timp de 4—7 zile, sub controlul timpului Howell. În continuare se administrează antivitamina K timp de 4—6 luni sub controlul timpului de protrombină. Cameron (1988) constată că incidența accidentelor tromboembolice este redusă la bolnavii tratați cu heparină. Tratamentul cu agenți fibrinolitici (streptokinază, urokinază) nu este superior tratamentului anticoagulant, datorită nivelului redus de plasminogen din sindromul nefrotic. Trombectomia, salutară în unele cazuri, nu s-a departajat terapeutic de tratamentul anticoagulant în alte cazuri (Llach, 1982). Aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență datorită numărului mic de cazuri studiate și a lipsei unui lot de control.

Tratamentul *anticoagulant profilactic* nu este standardizat. Unii autori consideră că bolnavii cu glomerulopatie membranoasă și toți aceia cu nivelul albuminemiei sub 2 g% au risc crescut de accidente trombo-

embolice. Nu există dovezi convingătoare asupra eficacității tratamentului anticoagulant profilactic cu dipiridamol și aspirină în sindromul nefrotic, deși studii dublu orb randomizate au demonstrat eficiența celor două în profilaxia accidentelor tromboembolice cerebrale (Studiul cooperativ european, 1988). Totodată, nu știm în ce măsură avantajele tratamentului profilactic cu antivitamine K depășesc riscurile hemoragiilor provocate de tratamentul anticoagulant.

16.5. *Alte măsuri terapeutice*

16.5.1. Tratamentul hipocalcemiei și al deficitului de 1—25-dihidroxicolecalciferol este necesar ori de cîte ori nivelul calcemiei scade sub 4,5 Emq/l și la toți copiii cu sindrom nefrotic. Scăderea disproporționat de mare a calcemiei totale în raport cu nivelul hipoalbuminemiei sugerează reducerea fracției libere ionizate, biologic active și a 1 — 25-dihidroxicolecalciferolului. În aceste cazuri, dieta trebuie să fie bogată în calciu; se adaugă suplimente de calciu și se administrează regulat vitamina D. La copii și la toți acei cu insuficiență renală cronică, necesarul de calciu și vitamină D este sporit. Ocazional s-au semnalat crize de tetanie, care au necesitat administrarea imediată de calciu intravenos (Schmidt-Gayk și colab., 1977; Coburn și Henry, 1984).

16.5.2. Tratamentul anemiei hipocrome microcitare, secundară pierderii urinare de transferină și fier, se face cu produse cu fier administrate oral sau parenteral. Frecvența anemiei este mai mare la copii, femei și la toți aceia cu proteinurie masivă. În mod caracteristic, nivelul sideremiei și capacitatea totală de fixare a fierului sînt scăzute, în timp ce indicele de saturație este crescut compensator (Bernard, 1982). În contrast cu anemia normocromă normocitară secundară insuficienței renale cronice și deficitului de eritropoietină, măduva este săracă în sideroblaști.

16.5.3. Tratamentul deficitului de zinc, mai pregnant la copii, se tratează cu produși bogați în zinc.

16.5.4. Tratamentul infecțiilor ocupă o poziție cheie în tratamentul sindromului nefrotic. În mod unanim se admite că rata mortalității în sindromul nefrotic a scăzut, mai ales la copii, datorită introducerii antibioterapiei. Riscul crescut al infecțiilor cu germeni capsulați și Gram-negativi (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli* etc.) este un fapt bine cunoscut în sindromul nefrotic (cap. 15). Formele clinice cele mai frecvent întîlnite sînt: pneumonia, peritonita, celulita și septicemia. Avînd în vedere spectrul bacterian și gravitatea infecțiilor, se recomandă asocierea a două antibiotice bactericide, lipsite de nefrotoxicitate: ampicilină (de preferat amoxicilină sau compusul amoxicilină — acid clavulamic) și cotrimoxazol sau, pentru cazurile severe, se combină ureido-penicilina (azlocilina, mezlocilina) cu cefalosporine din generația a treia (cefuroxin, ceftriazona). Pentru a evita efectele toxice medicamentoase, dozele sînt ajustate în raport cu nivelul albuminemiei și gradul insuficienței renale.

Profilaxia infecțiilor se face prin măsuri igienice și administrarea de vaccinuri cu germeni omorîți. Cele mai bune rezultate le-a dat polivaccinul pneumococic cu 23 tulpini. De reținut că vaccinurile nu asigură profilaxia peritonitei și că nu trebuie folosite în scop profilactic vacci-

nuri cu germeni vii atenuați sau antibiotice. Riscul infecției este prezent continuu și mai ales la copii, vîrstnici și la toți cei tratați cu imunosupresive. Prezența insuficienței renale cronice crește și mai mult riscul infecțiilor. (Tolokoff și colab. 1990). La aceste categorii de bolnavi, indicele de suspiciune a infecției trebuie să fie mare și tratamentul cu antibiotice administrat prompt.

16.5.5. **Tratamentul insuficienței renale acute** este diferit în raport de cauză. Insuficiența renală acută provocată de constricția volumului plasmatic se tratează cu perfuzii de albumină. Insuficiența renală acută din nefrita alergică acută interstițială necesită corticoterapie. Insuficiența renală acută determinată de obstrucția tubilor prin edem interstițial și precipitarea proteinelor intraluminal beneficiază de doze mari de furosemid (Baldwin, 1985). Insuficiența renală acută secundară leziunilor glomerulare din cadrul bolii de bază necesită tratament etiologic sau/și patogenic maximal. Cazurile care nu răspund terapeutic sînt dializate pînă la practicarea unui transplant renal.

16.5.6. **Proteinuria severă** („malignă"), neresponsivă la tratament, spoliază organismul de proteine și expune bolnavul la complicații. Aceste cazuri sînt nefrectomizate medical (embolizări cu gelatine spongioase, injecții intrarenale cu polimeri, administrarea unor substanțe nefrotoxie-mercaptomerina) sau chirurgical și dializate pînă la practicarea unui ransplant renal (Avram, 1985; Kiley și colab., 1985; Doolan, 1985).

„GH ASACHI" IAȘI

Bibliografie

ANDRASSY K., RITZ E., BONNER J., *Hypercoagulability in the nephrotic syndrome*, Klin. Wschr., 1980, **58**, 1029.

APPEL G. B., BLUM C. B., CHIEN S., *The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity*, New Engl. J. Med., 1985, **312**, 1544.

AVRAM M. M., *Malignant proteinuria : a newly described syndrome and its management with medical nephrectomy*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Medical Press, New York, 1985, cap. 15, p. 195.

BALDWIN D. S., *Reversible renal failure in minimal-change nephrotic syndrome*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Medical Press, New York, 1985, cap. 7, p. 93.

BAXTER J. H., GOODMAN H. C., HAVEL R. J., *Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis*, J. Clin. Invest., 1960, **39**, 455.

BENNETT W. M., *Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome*, Ann. Int. Med., 1975, **83**, 577.

BERLYNE G. M., MALLICK N. P., *Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome*, Lancet, 1969, **2**, 399.

BERNARD D. B., *Metabolic abnormalities in nephrotic syndrome : pathophysiology and complication*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982, p. 85.

BERNARD D. B., ALEXANDER E. A., COUSER W. G., *Renal sodium retention during volume expansion in experimental nephrotic syndrome*, Kidney Int., 1978, **14**, 478.

BROWN, G., ALBERS, J. J., FISHER, L. D. : *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering theropy in men with high lvel of apoprotein B*. N. Engl. J. Med., 1990; 323 : 1289.

BRATER C. D., *Use of diuretics in chronic renal insufficiency and nephrotic syndrome*, Sem. Nephr. 1988, **8**, 333.

BRIDGMAN J. F., ROSEN S. M., THORP J. M., *Complications during clofiabrte treatment of nephrotic syndrmome hyperlipoproteinemia*, Lancet, 1972, **1**, 506.

BROWN E. A., SAGNELLA G. A., JONES B. E., *Evidence that some mechanism other than the renin system causes sodium retention in the nephrotic syndrome*, Lan, cet1982, **2**, 1237.

CADE R., SPOONER G., JUNCOS L., *Chronic renal vein thrombosis*, Amer. J. Med., 1977, **63**, 387.

CAMERON J. S., *Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome*, în *Advances in nephrology*, sub red. Bach J. F., Edit. Year Book, Chicago, 1984, vol. 13,p. 75

CAMERON J. S., OGG C. S., WASS V. J., *Complications of the nephrotic syndrome*, în *The nephrotic syndrome*, sub red. Cameron J. S., Glassock R. J., Edit. Marcel Dekker, New-York, 1988, cap. 19, p. 849.

CAMERON J. S., WASS V., JARETT R. J., *Nephrotic syndrome and cardiovascular disease*, Lancet, 1979, **2**, 1017.

CASTELLI W. P., *Epidemiology of coronary heart disease : the Framingham study*, Amer. J. Med., 1984, **76** (2A), 4.

CHOPRA J. S., MALLICK N. P., STONE M. C., *Hyperlipoproteinemias in nephrotic syndrome*, Lancet, 1971, **1**, 317.

CLIVE D. M., STOFF J. S., *Renal syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs*, New Engl. J. Med., 1984, **310**, 563.

COBURN J. W., HENRY D. A., *Renal osteodystrophy*, în *Advances in internal medicine*, sub red. Stollerman G. H., Edit Year Book, Chicago, 1984, p. 387.

CONOLLY M. E., WRONG O. M., JONES N. F., *Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes*, Lancet, 1968, **1**, 665.

CONSTANZO L. S., *Mechanism of action of thiazide diuretics*, Semin. Nephrol., 1988, **8**, 234.

DAVISON A. M., LAMBLE A. T., *Salt poor albumin in the management of nephrotic syndrome*, Brit. Med., J., 1974, **1**, 481.

DONADIO J. W., ANDERSON C. F., MITCHELL J. C., *Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy*, New Engl. J. Med., 1984, **310**, 1421. .

DOOLAN P. D., *Medical nephrectomy for proteinuria*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Medical Press, New York, 1985, cap. 17, p. 217.

EISENBERG S., *Postural changes in plasma volume in hypoalbuminemia*, Arch. Int. Med., 1963, **112**, 544.

EPSTEIN M., *Renal complications of liver disease*, Ciba Clin. Surg., 1985, **37**, 5.

FRIEDMAN P. A., *Biochemistry and pharmacology of diuretics*, Semin. Nephrol., 1988, **8**, 198.

GLUECK CH. J., *Relationship of lipid disorders to coronary heart disease*, Amer. J. Med., 1983, May 23, 10.

GOTTO, A. M., *Cholesterol infake and serum cholesterol level*. N. Engl. J. Med., 1991 324, 912.

GRIGOIRE I., FOURNIER A., FIEVET P., *Le facteur atrial natriurétique. Propriétés physiologiques et rôle physiopathologique*, Ann. Med. Int., 1988, **1**, 31.

HAMMOND T. G., WHITWORTH J. A., SAINES D., *Renin-angiotensin-aldosterone system in nephrotic syndrome*, Am. J. Kidney, 1984, **4**, 18.

HEIDRICH, F. E., STERGACHIS, A., GROSS, K. M., *Diuretic druguse and the risk for hipfracture.*

HEYMANN W., NASH G., GILKEY C., *Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia*, J. Clin. Invest., 1958, **37**, 308.

HURA C. E., KUNAU R. T., STEIN J. H., *Use of diuretics in salt-retaining states*, Semin. Nephrol., 1988, **8**, 318.

ICHIKAWA I., BRENNER B. M., *Mechanism of inhibition of proximal tubule fluid resorption after exposure of the rat kidney to the physical effects of expansion of the extracellular fluid volume*, J. Clin. Invest., 1979, **64**, 1466.

ILLINGWORTH D. R., CONNOR W. E., *Hyperlipidemia and coronary heart disease*, în *Coronary heart disease*, sub red. Connor W. E., Bristow J. D., Edit. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1985, cap. 2, p. 21.

JAMISON R. L., *Intrarenal heterogeneity*, Amer. J. Med., 1973, **54**, 281.

JENSEN H., *Plasma protein and lipid pattern in the nephrotic syndrome*, Acta Med. Scand., 1967, **182**, 465.

KLAHR, S., *The modification of diet in renal pisease study*. N. Engl. J. Med., 1989; 320, 864.

KENDALL A. G., LOHMANN R. E., DOSSETOR J. B., *Nephrotic syndrome : A hypercoagulable state*, Arch. Int. Med., 1971, **127**, 1021.

KILEY J. E., CASE G., BOWER J. D., *Experience with medical nephrectomy*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Edit. Plenum Med. Book, New York, 1985, cap. 16, 209.

KOKO J. P., *Site and mechanism of action of diurecits*, Amer. J. Med., 1984, **77** (5A), 11.

KREISBERG A., *Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and atherosclerosis*, Ann. Int. Med., 1983, **99**, 713.

LAGRUE G., LAURENT J., BELGHITTI D., *Méfaits et bienfaits des antiinflammatoires nonstéroidiens en néphrologie*, Med. Hyg., 1988, **46**, 550.

LARAGH J. H., *Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis*, New Engl. J. Med., 1985, **313**, 1330.

LEVY R. I., *Current status of the cholesterol controversy*, Amer. J. Med., 1983, 23 May, 1.
LLACH F., *Nephrotic syndrome : hypercoagulability, renal vein thrombosis and other thromboembolic complications*, în *Nephrotic syndrome*, sub red. Brenner B. M., Stein J. H., Edit. Churchill-Livingstone, New York, 1982.
LYONS H., PINN V. W., CORTELL S., *Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome*, New Engl. J. Med., 1973, **288**, 124.
MALLICK N. P., SHORT C. D., *The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease*, Nephron, 1981, **27**, 54.
MASSRY S. G., FEINSTEIN E. I., GOLDSTEIN D. A., *Metabolic and endocrine complications of the nephrotic syndrome*, în *Textbook of nephrology*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.7.
MASSRY S. G., VAZIRI N. D., *Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome*, sub red. Massry S. G., Glassock R. J., Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983, p. 6.62.
MAVICHAK V., DIRKS J. H., *Pathophysiology of the nephrotic syndrome : mechanisms of edema*, în *The nephrotic syndrome*, sub red. Cameron J. S., Glassock R. J., Edit. Marcel Dekker, 1988, cap. 7, p. 251.
MELTZER J. I., KEIM H. J., LARACH I. H., *Nephrotic syndrome : vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling*, Ann. Int. Med., 1979, **91**, 688.
MICHIELSEN P., VARENTERGHEM Y., *Proteinuria and nonsteroid antiinflammatory drugs*, în *Advances in nephrology*, sub red. Hamburger J., Med., Yearbook, Chicago, 1983, vol. 12, p. 139.
MORRISON A. R., *Prostaglandins and the kidney*, Am. J. Med., 1980, **69**, 171.
NEEDLEMAN P., GREENWALD J. E., *Atriopeptin : a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis*, New Engl. J. Med., 1986, **314**, 828.
PARK C. H., CAMARGO M. J. F., MAACK T., *Tubular handling of proteins : absorption of albumin by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit*, în *Proteinuria*, sub red. Avram M. M., Plenum Med. Book, New York 1985, cap. 3, p. 37.
PETERS W. P., HEGSTED D.M., LEAF A., *Lipids, nutrition and coronary heart disease*, Cardiol. Clin., 1985, **3** 179.
REIHNER, E. RUDLING, M., STANL BERG, D., *Influence of pravastatin, a specifie inhibitor of HMG-CO A reductase*. N. Engl. J. Med., 1990, **323** 224.
REVERT L., MONTOLIU J., *Acute interstitial nephritis*, Semin. Nephrol. 1988, **8**, 82.
ROSTOKER G., PECH M.A., LAGRUE G., *Les complication thrombotiques du syndrome néphrotique*, Méd Hyg 1988, **46**, 544.
ROTHSCHILD M. A., ORATZ., SCHREIBER S. S., *Albumin synthesis*, New Engl. J. Med., 1972, **286**, 748.
SCHMIDT-GAYK H., SCHMITT W., GRAWUNDER C., *25-hydroxy-vitamin D in nephrotic syndrome*, Lancet, 1997 **2**, 105.
SCHRIER R. W., *Pathogenesis soium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephroticsyndrome, cirrhosis and pregnancy*, New Engl. J.Med., 1988, **319**, 1065.
SIMONS L. A., *Interrelations of lipide and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries*, Am. J. Cordiol., 1986, **57**, 5G.
SPARKS H. V., KOPLAND H. H., CORIERRRE S., *Intrarenal distribution of blood flow in chronic congestive heart failure* Amer.J. Physiol,, 1972, **225**, 840.
SUTTON J., BROWN D. E.. ALDER A. J., *Water immersion in nephrotic sydrome*, în *Proteinuria*sub red. Avram M. M., Edit. Pleum Med. Book, New York, 1985, cap. 13, p. 165.
TAYLOR W. C., PASS TH., SHEPART D., *Cholesterol reduction and life expectancy*, Ann. Int. Med., 1987, **106**, 605.
T YROLER H. A., *Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of lipid research clinic. Epidemiologic studies as background for the LRC coronary primary prevention trial*, Am J. Cardiol., 1984, **54**, 14 C.
TOLOKOFF-RUBIN, N. E. şi RUBIN, R.H. Uremia and host defenses, N. Engl J. Med., 1990, **322**, 770.
USBERTI M., FREDERICO S., MECARELLO S., *Role of plasma vasopressinin the impairment of water excretion in nephrotic syndrome*, Kindey Int., 1984, **25**, 422.
VAN YPERSELE DE STRIHOU CH., *Acute oliguric interstitial nephritis*, în *Nephrology forum*, sub red. Cohen J. J., Edit. Spinger, Nev York, 1983, cap. 1, p. 107.
YEDGAR S., CAREW T. E., PITTMAN R. C., *Tissue sites of catabolism of albumin in rabbits*, Am. J. Physiol., 1983, **244** E, 101.
ZIMMERMAN S. W., MOORTHY V. A., DREHER W. H., *Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis*, Amer. J. Med. 1983, **75**, 920.

IOAN ROMOŞAN, MIHAI VOICULESCU, OVIDIU GOLEA, Sindromul nefrotic *(Nefrotic syndrome)*, Editura Academiei Române, Bucureşti,, 1992, 396 p.

Contents

Introduction 9

GENERAL

1 — On the history of the nephrotic syndrome *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 13
References 14

2 — Definition and classification of the nephrotic syndrome *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 15
References 18

3 — Data of normal and pathologic glomerular histology *(I. Romoşan, O. Golea)* . . . 20
3.1. Glomerular normal histology 20
3.2. Glomerular pathologic histology 27
References 36

4 — Renal biopsy *(I. Romoşan)* 37
References 42

5 — Renal functional investigations in the nephrotic syndrome *(O. Golea, I. Romoşan)* 44
References 48

6 — Pathogenesis of the renal lesions *(M. Voiculescu)* 49
6.1. Immune mechanisms 49
6.2. Nonimmune pathogenic renal mechanisms 89
References 93

7 — Proteinuria: pathogenesis, determination, methods and clinical importance *(M. Voiculescu)* 99
7.1. Pathogenesis of proteinurias 99
7.2. Quantitative and qualitative assessment of urinary proteins 122
7.3. Diagnosis and following-up methods for proteinurias 125
References 130

PRIMARY NEPHROTIC SYNDROMES

8 — Nephrotic syndrome with minimum glomerular lesions *(I. Romoşan, O. Golea)* . 137
8.1. Introduction 137
8.2. Morphopathology 138
8.3. Etiology 140
8.4. Pathogenesis 140
8.5. Clinical-biological picture, evolution and treatment 141
References 142

9 — Focal glomerulosclerosis *(I. Romoşan)* 146
9.1. Introduction 146
9.2. Morphopathology 147
9.3. Pathogenesis 149
9.4. Clinical picture 149
9.5. Evolution and prognosis 159
9.6. Treatment 150
References 151

10 — Membraneous glomerulonephritis *(I. Romoşan)* 153
10.1. Introduction 153
10.2. Incidence 153
10.3. Morphopathology 153
10.4. Pathogenesis 156
10.5. Etiologic agents and clinical associations 157
10.6. Clinical-biological picture 161
10.7. Evolution and prognosis 161
10.8. Treatment 162
References 163

11 — Mesengial proliferous glomerulonephritis *(I. Romoşan, O. Golea)* 163
11.1. Introduction 163
11.2. Morphopathology 163
11.3. Pathogenesis 169
11.4, Clinical-biological picture 169
11.5. Evolution and prognosis 169
11.6. Treatment 170
References 170

12 — Prolipherous-membraneous glomerulonephritis *(I. Romoşan, O. Golea)* 172
12.1. Introduction 172
12.2. Morphopathology 172
12.3. Pathogenesis 176
12.4. Clinical-biological picture 177
12.5 Evolution and prognosis 178
12.6. Treatment 178
References 178

13 — Nephrosis with IgA deposits (Berger's disease) *(O. Golea, I. Romoşan)* . . . 181
References 182

SECONDARY NEPHROTIC SYNDROMES

14 — Secondary nephroses *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* 185

I. GENERAL AND SYSTEMIC DISEASES 187
14.1. Diabetic nephrotic syndrome *(I. Romoşan)* 187
14.2. Nephrotic syndrome in Systemic Lupus Erythematosus *(M. Voiculescu)* 195
14.3. Nephrotic syndrome in renal amyloidosis *(I. Romoşan, M. Voiculescu)* . . 215
14.4. Nephrotic syndrome in Schönlein-Henoch's purpura *(I. Romoşan, O. Golea)* 221
14.5. Nephrotic syndrome in hemolytic-uremic syndrome and Moschowjtz' diseases *(I. Romoşan, O. Golea)* 223

Contents

14.6. Hepatic syndrome in the combined disease of the connective tissue (Sharp's syndrome) (*I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea*) 226
14.7. Nephrotic syndrome in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) (*M. Voiculescu*) 228
14.8. Nephrotic syndrome in Sjögren's syndrome (*M. Voiculescu, I. Romoşan*) 234
14.9. Nephrotic syndrome in cryoglobulinemias (*M. Voiculescu, I. Romoşan*) 234
14.10 Nephrotic syndrome in rheumathoid polyarthritis (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 238
14.11. Nephrotic syndrome in Goodpasture's syndrome (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 241
14.12. Nephrotic syndrome in *poliarteritis nodosa* (*I. Romoşan, O. Golea*) . . . 243
14.13. Nephrotic syndrome in Sarcoidosis (*M. Voiculescu*) 245
14.14. Nephrotic syndrome in some skin diseases (*I. Romoşan*) 246
14.15. Nephrotic syndrome in multiple myeloma (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 248
14.16. Nephrotic syndrome in Waldenström's macroglobulinemia (*I. Romoşan, O. Golea*) 250

II. INFECTIOUS DISEASES 253

II a. BACTERIAL 253

14.17. Nephrotic syndrome in acute poststreptococcic glomerulonephritis (*I. Romoşan*) 253
14.18. Nephrotic syndrome in infectious endocarditis (*I. Romoşan, I. Drăguleseu*) 264
14.19. Nephrotic syndrome in ventriculo-atrial shunt (*I. Romoşan, O. Golea*) . . 265
14.20. Nephrotic syndrome in leprosy (*O. Golea, I. Romoşan*) 267
14.21. Nephrotic syndrome in syphilis (*I. Romoşan, O. Golea*) 268
14.22. Nephrotic syndrome in chronic pyelonephritis (*I. Romoşan, O. Golea*) . . 269

II b. VIRAL (*I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea*) 270
14.23. Nephrotic syndrome in hepatitis virus B 270
14.24. Nephrotic syndrome in cytomegalic virus disease 273
14.25 Nephrotic syndrome in varix and herpes zooster 274
14.26. Nephrotic syndrome in herpes simplex 274
14.27. Nephrotic syndrome in infectious mononucleosis 274
14.28. Nephrotic syndrome in acquired immunodeficiency (AIDS) 275

II c. PARASITIC (*I. Romoşan, O. Golea, M. Voiculescu*) 276
14.29. Nephrotic syndrome in malaria 276
14.30. Nephrotic syndrome in schistosomiasis (bilharziasis) 277
14.31. Nephrotic syndrome in trypanosomiasis 278
14.32. Nephrotic syndrome in leishmaniasis 278
14.33. Nephrotic syndrome in trichinelosis 278
14.34. Nephrotic syndrome in filariasis 280

II d. FUNGOUS (*I. Romoşan, M. Voiculescu*) 280
14.35. Nephrotic syndrome in candidosis 280

III. OTHER CASES 281
14.36. Nephrotic syndrome in toxic glomerular nephroses (*I. Romoşan, O. Golea*) 281
14.37. Allergy-induced nephrotic syndrome (*I. Romoşan*) 285
14.38. Nephrotic syndrome in neoplasis (*I. Romoşan, M. Voiculescu, O. Golea*) 287
14.39. Nephrotic syndrome in preeclampsia (*I. Romoşan*) 290

14.40. Nephrotic syndrome in malignant nephroangiosclerosis *(I. Romoşan)* . . . 298
14.41. Nephrotic syndrome in chronic rejection of renal transplantation *(I. Romoşan O. Golea,)* 300
14.42. Nephrotic syndrome in reflux nephrosis *(I. Romoşan, O. Golea)* 306
14.43. Nephrotic syndrome cardiovasculary skin *(M. Voiculescu, I. Romoşan)* 307

IV. HEREDOFAMILIAL DISEASES *(I. Romoşan,* 309
14.44. Aloprt's syndrome (Chronic hereditary nephrosis associated with deafness) 309
14.45. Anderson-Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum universale) 310
14.46. Hereditary osteonycoidisplasia ("nail-patella" syndrome) 311
14.47. Congenital nephrotic syndrome (Finnish type) 312
14.48. Nephrotic syndrome in drepanocytosis 313
14.49. Nephrotic syndrome in partial lipodystrophy 314
References 315

15 — Complications of the nephrotic syndrome *(M. Voiculescu)* 352
15.1. Hypoalbuminemia 352
15.2. Edema 354
15.3. Hyperlipoproteinemia 358
15.4. Lipiduria 365
15.5. Thromboembolic accidents 365
15.6. Immunity to infections 370
15.7. Metabolic disorders 372
15.8. Oligoelements 373
15.9. Drug-induced toxicity 374
15.10. Proteic malnutrition 374
15.11. Acute renal insufficiency 375
15.12. Proximal tubular insufficiency 376
References 376

16 — **Treatment of nephrotic syndrome** *(M. Voiculescu, I. Romoşan, O. Golea)* . . 381
16.1. Hygienic-dietetic measures 381
16.2. Treatment of edemas and of anasarca 383
16.3. Treatment of hyperlipoproteinemias 387
16.4. Treatment of thromboembolic involvements 388
16.5. Other therapeutical measures 389
References 390

Redactor: Dr. MIHAELA GHEORGHIU
Tehnoredactor: SILVIA DEOCLEŢIAN

Bun de tipar: 15.04.1992. Format: 16/70 × 100
Coli tipar: 24,75. Pl. pe h. cretată 27.
C.Z. pentru biblioteci mari: 616.61—008—6
C.Z. pentru biblioteci mici: 61

S.C. UNIVERSUL S.A. C. 192